

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-
Maximilians-Universität
München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Alteration von Ruhenetzwerken bei Schizophrenie in
Korrelation zu neuropsychologischen Parametern und
Plasma-Oxytocin**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Luise Steinbach
Aus Hamburg
2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Thomas Meindl

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Peter Zill

PD Dr. med. Angelika Erhardt-Lehmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Janosch Blautzik

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schizophrenie	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiopathogenese	2
1.1.3	Symptomatik	4
1.1.4	Diagnostik und Klassifikation	4
1.1.5	Prognose	5
1.2	Magnetresonanztomographie	5
1.2.1	Physikalische Grundlagen	6
1.2.2	Physiologische Grundlagen der funktionellen MRT	8
1.2.3	Die unabhängige Komponentenanalyse	10
1.2.4	Ruhenetzwerke	12
1.3	Bildgebung bei Schizophrenie	13
1.4	Biochemie und Physiologie von Oxytocin	15
2	Zielsetzung der Arbeit	17
3	Material und Methoden	18
3.1	Probanden	18
3.2	Neuropsychologische Testung	19
3.3	Bestimmung des Oxytocinspiegels	20
3.4	Untersuchungsablauf	21
3.5	Analyse der Bilddaten	22
3.6	Statistische Auswertung der demographischen, klinischen und biochemischen Parameter	24
4	Ergebnisse	26
4.1	Netzwerke auf Gruppenniveau	26
4.2	Netzwerkunterschiede zwischen den Gruppen	28
4.2.1	Somatosensorisches Netzwerk: Gesunde > Schizophrene	28
4.2.2	Visuelles Netzwerk: Schizophrene > Gesunde	29
4.2.3	Exekutives Kontrollnetzwerk: Gesunde > Schizophrene	30

4.2.4	Rechtes fronto-parietales Netzwerk: Schizophrene > Gesunde	31
4.3	Ergebnisse der Oxytocin-Bestimmung	33
4.4	Korrelation von Bildgebung und Oxytocin	33
4.5	Ergebnisse der neuropsychologischen Testung	34
4.6	Korrelation von Bildgebung und neuropsychologischer Testung	36
5	Diskussion	38
5.1	Unterschiede in den Netzwerken	39
5.1.1	Somatosensorisches Netzwerk.....	39
5.1.2	Visuelles Netzwerk	40
5.1.3	Exekutives Kontrollnetzwerk.....	41
5.1.4	Rechtes fronto-parietales Netzwerk	42
5.2	Korrelation neurokognitive Testung und Ruhenetzwerke	44
5.3	Unterschiede im Oxytocin-Plasmaspiegel.....	45
5.4	Korrelation Oxytocin und Ruhenetzwerke	46
6	Zusammenfassung.....	48
Literaturverzeichnis.....		50
Abkürzungsverzeichnis.....		57
Abbildungsverzeichnis.....		59
Tabellenverzeichnis.....		60
Danksagung.....		61
Eidesstattliche Versicherung.....		62

1 Einleitung

Die Schizophrenie ist eine der bedeutendsten psychiatrischen Erkrankungen und stellt Ärzte und Forscher schon seit Jahrhunderten vor ein Rätsel [1]. Die Ätiologie ist bis heute nicht endgültig geklärt, Erklärungsansätze finden sich weit gestreut aus Gebieten der Genetik, der Biochemie, der Neuropsychologie und aus der Bildgebung [2].

Die Krankheit ist charakterisiert durch eine fehlende Integration zwischen Gedanken, Emotionen und Verhalten [3]. In dieser Studie wird der Hypothese nachgegangen, daß die Schizophrenie und ihre Symptome auf ein Diskonnektionssyndrom, also auf abweichende Verbindungen zwischen einzelnen Hirnregionen [4], zurückzuführen sei.

Dabei kommt der MRT-Bildgebung des ruhenden Gehirns eine besondere Bedeutung zu, da es sich dabei um eine leicht durchführbare, nicht-invasive Untersuchung handelt, die auch bei schwer psychiatrisch erkrankten Patienten durchführbar ist und erlaubt die Basisfunktion des Gehirns zu erfassen [5]. Die Forschung in diesem Gebiet kann sowohl zu neuen Einsichten in der Pathogenese beitragen, als auch einen potentiellen diagnostischen Marker für die Krankheit darstellen.

In dieser Studie werden die Ruhenetzwerke von Schizophrenen und einer gesunden Kontrollgruppe in einem explorativen Ansatz untersucht. Des Weiteren wird geprüft, ob neuropsychologische Parameter und Unterschiede im Plasmaspiegel des Hormons Oxytocin mit den funktionellen Daten assoziiert sind.

1.1 Schizophrenie

Im folgenden Abschnitt werden die Grundzüge der Krankheit erläutert mit besonderem Schwerpunkt auf der Ätiopathogenese und deren unterschiedlichen Theorien zur Krankheitsentstehung.

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit beträgt die Inzidenz der Schizophrenie ca. 1%. Männer und Frauen sind gleich häufig von der Erkrankung betroffen. Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter

liegt bei Männern um das 21. Lebensjahr, bei Frauen im Schnitt 5 Jahre später [6].

1.1.2 Ätiopathogenese

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine sehr komplexe nur durch multifaktorielle Ansätze erklärbare Erkrankung [2]. Man geht davon aus, dass genetische Befunde, Umweltfaktoren, hirnorganische und kognitive Auffälligkeiten, sowie biochemische Befunde zu den bedeutendsten Einflussfaktoren der Krankheitsentstehung zählen. Den psychosozialen Faktoren (z.B. kritisches Familienklima, überstimulierendes Umfeld) wird bei der Krankheitsentstehung eher eine modifizierende Bedeutung zugesprochen [7].

Schon lange bevor man die ersten Risikogene für Schizophrenie gefunden hat, wurde der große Einfluss der genetischen Komponente an Zwillingsstudien bestätigt. Man geht davon aus, dass rund 50% des Erkrankungsrisikos genetisch bedingt sind [8]. Erst Ende der neunziger Jahre wurden die ersten Risikogene Neuregulin-1 und das Dystrobrevin-Gen bestätigt [9]. Dabei sind beide Gene an Vorgängen der Hirnentwicklung und an allgemeinen Funktionen des reifen Gehirns beteiligt. Das Dystrobrevin-Gen moduliert präsynaptische Prozesse, den Untergang kortikaler Nervenzellen und die Produktion und Ausschüttung von Glutamat. Neuregulin-1 spielt eine Rolle in der neuronalen Migration, bei der Myelinisierung und der Aufrechterhaltung synaptischer Prozesse [10]. Durch neue Methoden in der Molekulargenetik werden immer mehr neue Risikogene entdeckt, die mit der Schizophrenie assoziiert sind, ohne allerdings einen pathophysiologischen Zusammenhang aufzudecken [11]. Eine schlüssige Einordnung in ein ätiopathologisches Modell bleibt Gegenstand der Forschung. Interessant sind in diesem Rahmen besonders Studien, die sich damit beschäftigen, wie bestimmte Gene erst in der Interaktion mit Umweltfaktoren zum Erkrankungsrisiko beitragen, wie zum Beispiel die Risikoerhöhung eine Schizophrenie zu entwickeln bei Vorliegen einer Kombination von bestimmten Polymorphismen im COMT-Genotyp und Haschischkonsum [11].

In diesem Zusammenhang sei auch die Verwendung von Endophänotypen zur Gen-Identifizierung genannt. Gene tragen selten direkt zum Krankheitsrisiko bei, sondern eher über die Modifizierung beispielsweise neuropsychiatrischer Funktionen. Eine Strategie, neue Risikogene für Schizophrenie oder andere psychiatrische Erkrankungen

zu identifizieren ist die Suche nach Endophänotypen. Nach Gottesmann und Gould sollten Endophänotypen auf messbaren, mit der Krankheit assoziierten Merkmalen basieren, die prinzipiell erblich sind und weitgehend unabhängig vom Krankheitsstadium nachweisbar sind [12]. Solche Merkmale finden sich zum Beispiel in der neuropsychologischen Testung oder in bildgebenden Verfahren. Sie sollen die Brücke schlagen zwischen Gen und klinischem Erscheinungsbild, da sie die Erkrankung oft genauer beschreiben können als die herkömmlichen Klassifikationssysteme. Darüber hinaus können sie auch unabhängig von der genetischen Komponente dazu beitragen die Krankheit besser zu verstehen und die Diagnostik spezifischer zu gestalten als es bisher möglich ist.

Die nicht-genetischen Umweltfaktoren modulieren das Risiko zum großen Teil in der prä- und perinatalen Episode. Dazu zählen zum Beispiel Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Alter des Vaters, Geburtsort und Geburtszeitpunkt. Als ein weiterer Faktor ist der frühe massive Drogen-, und hier besonders der Haschischkonsum zu nennen [13]. Einzeln betrachtet erhöhen diese Faktoren das Erkrankungsrisiko nur gering, in ihrer Summe allerdings können sie bis zu 30% des Risikos erklären [11].

Für die biochemische Krankheitstheorie ist vor allem das dopaminerge System relevant. Während die ersten Studien zum Einfluss des Neurotransmitters noch von einem allgemeinen Dopaminüberschuss ausgingen [14], redet man heute eher von einem mesolimbischen-mesokortikalen Ungleichgewicht [2]. Man geht davon aus, dass in frontalen Kortexregionen eine dopaminerge Hypoaktivität für die Entstehung der Negativsymptomatik verantwortlich ist, während eine dopaminerge Hyperaktivität im mesolimbischen System die Positivsymptomatik hervorbringt [2]. Diese Erkenntnisse stützen sich zu großen Teilen auch auf die Tatsache, dass effektive antipsychotische Psychopharmaka an den entsprechenden Strukturen antidopaminerg wirken.

Neben der Dopaminhypothese werden auch die Einflüsse anderer Transmittersysteme diskutiert, wo besonders auf den modulierenden Einfluss von Glutamat verwiesen wird [15]. Immer wieder werden auch hormonelle Einflüsse auf die Pathogenese der Erkrankung untersucht. Hormone wie Östrogene wirken modulierend auf Transmitterfunktion. Ihnen wird ein protektiven Einfluss zugeschrieben, über den beispielsweise die seltener Inzidenz und spätere Prävalenz der Erkrankung bei Frauen erklärt wird [16]. In diesem Rahmen wird auch die Rolle des Peptid-Hormons Oxytocin

in der Pathogenese und seinen möglichen therapeutischen Implikationen untersucht.

Die Theorien und Ergebnisse der bildgebenden Forschung werden in 1.3 näher beschrieben.

1.1.3 Symptomatik

Die Symptome der Schizophrenie können von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Es gibt verschiedene Ansätze von Klassifikationssystemen und Einordnungskriterien, die versuchen dieser komplexen Symptomatik Rechnung zu tragen. In den letzten Jahren hat sich besonders die Unterteilung in Positiv- und Negativsymptomatik durchgesetzt [17]. Unter Positiv-Symptomatik versteht man alle produktiven Symptome, d.h. Symptome, die bei Patienten im Vergleich zu gesunden Personen zusätzlich vorkommen. In diese Kategorie fallen Symptome wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und formale Denkstörungen, darunter besonders die Zerfahrenheit und bizarres oder desorganisiertes Verhalten [18]. Die Negativsymptomatik ist charakterisiert durch ein „zu wenig“ gegenüber der Psyche einer gesunden Person [19]. Solche Symptome sind insbesondere Sprachverarmung, Affektverarmung, Apathie, Anhedonie und Aufmerksamkeitsstörungen [20].

1.1.4 Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnose der Schizophrenie stützt sich nach Falkai [11] auf die drei Säulen der psychiatrischen Diagnostik: Psychopathologischer Befund, Ausschluss hirnorganischer Ursachen und Beurteilung des Verlaufs. Besonders bei der Erstmanifestation einer Psychose sollten organische Ursachen ausgeschlossen werden, da sie in bis zu 50% die Symptomatik verschlechtern können bzw. sie in bis zu 30% erklären können [11].

Zur Klassifikation der Erkrankung werden die beiden internationalen Klassifikationssysteme ICD 10 (10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, WHO 1992) und DSM IV (Diagnostisches Manual psychiatrischer Störungen, American Psychiatric Association, 2000) herangezogen. Ihre diagnostischen Kriterien beziehen sich auf Pathologien im psychopathologischen Befund, die für die Diagnosestellung gewichtet nach Haupt- und Nebensymptomen in einer bestimmten

Konstellation vorliegen müssen. Die Symptome entsprechen dabei in etwa der oben genannten Positiv- und Negativsymptomatik. Zusätzlich gilt ein Zeitkriterium, also eine Zeitspanne, während der die genannten Symptome vorhanden sein müssen. Diese beträgt in der ICD-10 mindestens einen Monat, im DSM IV mindestens 6 Monate.

Die häufigsten Subtypen der Schizophrenie sind der halluzinatorisch-paranoide Subtyp (ICD-10 F20.0 oder DSM IV 295.30) mit ausgeprägten Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Ich-Störungen und der hebephrene Subtyp (ICD-10 F20.1, DSM IV 295.10 „desorganisierter Subtyp“), bei dem vor allem die Affektveränderung und eine starke Negativsymptomatik vorherrschen [2].

1.1.5 Prognose

Es gibt zahlreiche Katamnesestudien über Langzeitverläufe bei Schizophrenie. Auf Grund methodischer Unterschiede divergieren die Ergebnisse oft stark. Die häufig zitierte „Drittelregel“, die sich hauptsächlich auf Studiendaten Manfred Bleuers [21] von 1972 stützt, ist nur noch eingeschränkt gültig. Die Regel, die sich auf den Verlauf der Erkrankung nach Häufigkeit der Episoden gliedert, besagt, dass etwa ein Drittel der Patienten geheilt werden ein weiteres Drittel chronisch verläuft und das letzte Drittel einen rezidivierenden Krankheitsverlauf mittelschweren Ausmaßes erleidet. Heute geht man davon aus, dass Vollremissionen bei der Schizophrenie in nur 7% der Fälle deutlich seltener vorkommen [22]. Die Schwankung erklärt sich hauptsächlich darüber, dass in älteren Studien oft schizoaffektive Störungen, die von Natur aus einen günstigeren Verlauf zeigen, mit eingeschlossen wurden. Die Prognose Schizophrenie nach engen diagnostischen Kriterien ist in den meisten Fällen ungünstig [23].

1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Darstellung morphologischer und funktioneller Gewebeeigenschaften.

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Die physikalische Grundlage der Magnetresonanztomographie basiert auf den magnetischen Eigenschaften von Wasserstoffatomen. Das Wasserstoffatom setzt sich aus einem Proton im Kern und einem Elektron in der Hülle zusammen. Neben der positiven Kernladung besitzt der Atomkern einen Spin, d.h. eine ständige Drehung um die eigene Achse [24]. Die rotierende Masse besitzt also einen Drehimpuls, die elektrische Ladung im Atomkern verhält sich dadurch wie ein Magnet. Für die Magnetresonanz-Bildgebung eignen sich besonders Wasserstoffatome, da sie im ganzen Körper in großer Menge anzutreffen sind und besonders günstige Spin-Eigenschaften ausweisen [25]. Ohne die Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes B_0 sind die Drehachsen der Atomkerne zufällig im Raum ausgerichtet. Ein Magnetfeld ist erst dann messbar, wenn die Protonen aus ihrer natürlichen Position ausgelenkt werden (Abb.1)

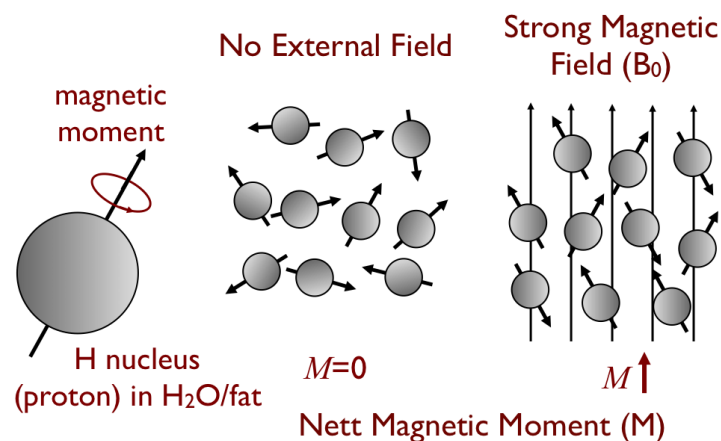


Abbildung 1: Ausrichtung der Wasserstoffatome im Magnetfeld [26]

Das Magnetfeld bei in der klinischen Routine eingesetzten Ganzkörpertomographen liegt meist bei einer Feldstärke von 1-3 Tesla (T). Legt man ein Magnetfeld B_0 an, werden die Spins aus ihrer ursprünglichen Lage ausgelenkt und führen wie ein Kreisel eine Präzessionsbewegung entlang der Feldachse in z-Richtung aus. Die Frequenz, mit der die Präzessionsbewegung durchgeführt wird, nennt man Larmorfrequenz. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 und wird aus der stoffspezifischen Konstante γ_0 und B_0 berechnet.

Larmorfrequenz: $\omega_0 = \gamma_0 \times B_0$

Die Orientierung der Spins im Magnetresonanztomographen kann parallel oder antiparallel zu B_0 bzw zur z-Achse erfolgen. Die energetisch etwas günstigere parallele Ausrichtung der Nettomagnetisierung wird als Längsmagnetisierung bezeichnet [24] (Abb. 1). Bringt man nun durch eine Transmitterspule einen Hochfrequenzimpuls der Larmorfrequenz in das Magnetfeld ein, so dass eine Resonanzbedingung herrscht, wird das Spin-System angeregt und ändert die Magnetisierung. Die Längsmagnetisierung aus der Ebene B_0 geht über in die sogenannte Quermagnetisierung bzw. xy-Ebene, bei geeigneten Einstellungen auf 90° . Die Atomkerne gleichen ihren Spin der neuen Magnetisierung an und kreisen weiter in der Larmorfrequenz. Dieses Kreisen wird von der Empfangsspule als MR-Signal gemessen [24]. Nach der Anregung führen zwei unabhängige Phänomene dazu, dass das MR-Signal langsam wieder abnimmt und die Spins zu ihrer Ausgangsposition zurückkehren: Die Spin-Gitter-Relaxation und die Spin-Spin-Relaxation.

Die Spin-Gitter-Relaxation beschreibt die Zunahme des Magnetisierungsvektors entlang der z-Richtung. Man misst die zugehörige Zeitkonstante bis der Vektor sich zu 63% wieder in longitudinaler Richtung zurückgebildet hat als die T1-Relaxationszeit. Dabei wird Energie an die Umgebung, das sogenannte Gitter, abgegeben, daher wird sie auch Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt. Sie ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 sowie von den Gewebeeigenschaften und liegt bei einer Feldstärke von 1,5T üblicherweise in einem Bereich zwischen 300–2000ms [27].

Die T2-Relaxationszeit, auch Spin-Spin-Relaxationszeit, bezeichnet den Abfall auf 37% der ursprünglichen Quermagnetisierung durch Dephasierung der Spins. Die Spins tauschen untereinander Energie aus durch fluktuierende lokale Magnetfeldänderungen. Diese Spin-Spin-Wechselwirkungen geben dabei keine Energie an die Umgebung ab. Die T2-Relaxationszeit ist meistens wesentlich kürzer als die T1-Zeit und hängt wie auch T1 von den Gewebeeigenschaften ab. Je nach Gewebetyp beträgt sie 30-150ms [27]. Zusätzliche Feldinhomogenitäten, z.B. an Gewebegrenzflächen oder bei lokalen magnetischen Feldern, können die Dephasierung weiter beschleunigen. Rechnet man diesen Faktor mit ein, so spricht man von der T2*.

Da die einzelnen Signale bei einem Hochfrequenzimpuls zu gering sind, um sie wahrzunehmen, werden mehrere solcher Impulse hintereinander geschaltet (HF-Puls-Sequenz) und die Summe der gemessenen Signale gemittelt. Die Zeit zwischen zwei

aufeinanderfolgenden Anregungen wird Repetitionszeit (Time of Repetition, TR) genannt. Die Echozeit (Time of Echo, TE) beschreibt die Zeitspanne von der Anregung durch den Impuls bis zur Messung des MR-Signals. Zur Schichtselektion werden Gradientenfelder eingesetzt, also zusätzliche Magnetfelder, um jede Schnittebene mit einer unterschiedlichen Larmorfrequenz anzuregen (Frequenzkodierung). Innerhalb einer Schicht werden mit den Gradientenfeldern eine Frequenzkodierung und eine Phasenkodierung durchgeführt. Aus Frequenz- und Phasenkodierung kann mittels der Fourier-Analyse das Signal eines Volumens oder einer Schicht in einzelne Bildvolumenelemente im Körper überführt werden.

Der Bildkontrast wird durch die beiden Relaxationszeiten und die Protonendichte bestimmt [24]. Die Protonendichte bezeichnet die Anzahl der maximal erregbaren Protonen eines Gewebes und damit der größtmögliche Signalstärke. Bei T1-gewichteten Sequenzen wählt man eine kurze TR und TE, bei T2-gewichteten Sequenzen eine lange TR und TE. Entsprechend ihrer Relaxationseigenschaften kann man auf diese Weise verschiedenen Gewebetypen unterscheiden (z.B. Flüssigkeiten in T1-gewichteten Sequenzen hypointens, in T2-Sequenzen hyperintens).

1.2.2 Physiologische Grundlagen der funktionellen MRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nicht-invasive Methode, um Aktivitätsvorgänge im Gehirn darzustellen. Dabei wird der Effekt des Blutes als endogenem Kontrastmittel ausgenutzt. Bereits 1936 entdeckten Pauling und Coryell, dass sich die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins in Abhängigkeit von seinem Oxygenierungsgrad verändern [28]. Auf dieser Grundlage beschrieb Ogawa 1990 erstmals den BOLD – Effekt (Blood oxygen level dependency) mit dem die Abhängigkeit des Bildsignals vom Sauerstoffgehalt der Erythrozyten bezeichnet wird [29]. 1992 gelang es ihm erstmals funktionelle Aktivität nach visueller Stimulation im Gehirn von Probanden darzustellen [30].

Die Sauerstoffbindung im Hämoglobin funktioniert über Eisenatome. Im ungebundenen (desoxygeniertem) Zustand liegt das Eisen frei, das Molekül wirkt somit paramagnetisch. Ist das Hämoglobin oxygeniert, liegt eine kovalente Bindung vor und das Molekül wirkt insgesamt diamagnetisch, genauso wie das umliegende Gewebe. Durch seine paramagnetischen Eigenschaften induziert das desoxygenierte Hämoglobin

Inhomogenitäten im Magnetfeld, die Dephasierung ist beschleunigt. Man könnte nun vermuten, dass in neuronal aktiven Regionen durch den hohen Sauerstoffverbrauch das MR-Signal aufgrund des entsprechend hohen Anteils an desoxygeniertem Hämoglobin und damit der beschleunigten Dephasierung niedrig ausfällt. Entgegen dieser Erwartung ist das MR-Signal bei vermehrtem Sauerstoffbedarf aber erhöht. Grund ist die neurovaskuläre Kopplung. Sie beschreibt den Mechanismus des regional kompensatorisch verstärkten Blutflusses, der aufgrund des relativen Glucosemangels infolge des Energieverbrauches ausgelöst wird. Es erhöht sich der Anteil an oxygeniertem Hämoglobin überproportional, so dass im Endeffekt seine diamagnetischen Eigenschaften die paramagnetischen überwiegen und die Signalstärke zunimmt [31].

Das BOLD-Signal wird üblicherweise per T2*-gewichteter echo-planar imaging (EPI-) Sequenz gemessen [32, 33]. Vom Beginn der Aktivierung bis zum Erhalt des entsprechenden Signals tritt eine gewisse Verzögerung auf, die auf der zeitlich versetzten Zunahme des regionalen Blutflusses beruht. Erste Änderungen treten nach etwa zwei Sekunden auf, der Maximalpunkt der Aktivierung zeigt sich nach etwa fünf Sekunden. Die erste, schnelle Antwort im BOLD-Signalverlauf zeigt ein negatives Signal etwa zwei Sekunden nach dem Stimulus. Man geht davon aus, dass zu diesem Zeitpunkt bereits der Sauerstoffverbrauch ansteigt und damit das desoxygenierte Hämoglobin, ohne dass die regionale Blutflusserhöhung bereits stattgefunden hat [33]. Das hauptsächlich genutzte BOLD-Signal hat seinen Höhepunkt bei 5 Sekunden, gefolgt von einer zweiten negativen Signalkurve, die sich etwa eine Minute nach dem Stimulus wieder der Basislinie anpasst (Abb. 2). Hierbei wird eine verzögerte Rückkehr des Blutvolumens zu seinem Ursprungszustand angenommen [33].

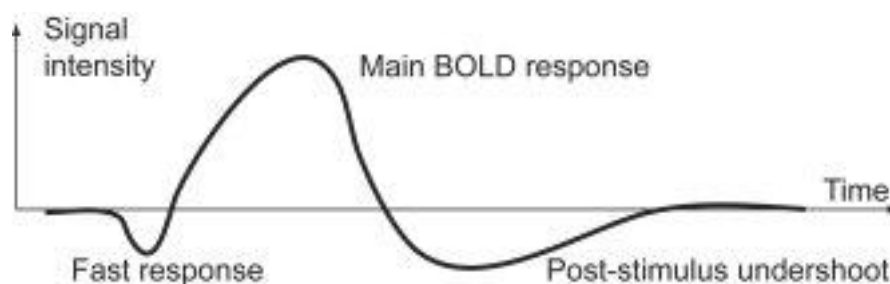


Abbildung 2: Hämodynamische Antwortfunktion [26]

Die funktionelle Bildgebung per BOLD-Signal hat ihre Limitationen. Sie misst die neuronale Aktivität nicht direkt, sondern nur indirekt über die hämodynamische Antwort. Obwohl die neuronale Aktivität und der erhöhte Blutfluss zusammenhängen, konnte die genaue Verbindung noch nicht endgültig geklärt werden [32]. Dieser gemessene Effekt beträgt dabei nur etwa 0,5-5% des MR-Signals bei 1,5T und liegt damit zum Teil unterhalb des Rausch-Pegels. Daher werden für die EPI-Sequenzen meist große Voxelgrößen gewählt zum Preis einer mit geringen Auflösung, da bei hoher Auflösung das Signal-zu-Rausch-Verhältnis nicht ausreichen würde, um den BOLD-Kontrast darzustellen.

1.2.3 Die unabhängige Komponentenanalyse

Die Independent Component Analysis (ICA) ist ein statistisches Verfahren um aus einem aus vielen Volumina zusammengesetzten 4D Datensatz einzelne unabhängige zeitlich und örtlich kovariante Komponenten zu extrahieren. Sie gehört in eine Reihe von Auswerteverfahren, die „Blind source separation“ genannt werden [34].

Die unabhängige Komponentenanalyse ist eine Technik, die es möglich macht aus den gemischten Komponenten eines oder mehrerer Datensätze die einzelnen Ausgangskomponenten wiederherzustellen. Zur besseren Veranschaulichung wird oft das „Cocktailparty-Phänomen“ herbeigezogen. Auf einer Cocktailparty herrscht meist ein ziemlich hoher Lautstärkepegel, der auf den ersten Blick aus einer nicht-trennbaren lauten Masse besteht. Zusammengesetzt ist er allerdings aus vielen einzelnen Komponenten, etwa aus Musik, Gläserklirren, Verkehrslärm und vielen einzelnen Gesprächen. Die ICA zerlegt diesen Mix an Schallquellen in seine Anteile, und schafft es auf diese Weise etwa eine bestimmte Konversation zu beobachten, ohne von den anderen Schallanteilen oder Störschall überlagert zu werden.

Im Falle der fMRT wird das gemessene BOLD-Signal in einzelne, zusammengehörige Frequenzen zerlegt.

Nimmt man nun den funktionellen MRT-Datensatz, setzt sich aus einer Menge von n Voxeln (dreidimensionale Grundeinheit in der Bildanalyse) bei p Messzeitpunkten eine Matrix X aus $p \times n$ zusammen [35]. In diesem Datensatz finden sich verschiedene Signalquellen die von Interesse sind, und einige, ähnlich dem Cocktailparty-Phänomen, die als Hintergrundrauschen einzustufen sind. Diese gemixten Signalquellen sind nicht

unabhängig voneinander, sondern wurden durch eine „mixing-matrix“ M miteinander vermischt. Die Matrix X kann also auch dargestellt werden über die Gleichung

$$X = Ms + \eta$$

bei der s das Ursprungssignal darstellt, das mit der Mixing-Matrix M zu X vermischt wurde und η zusätzliches Hintergrundrauschen darstellt, von dem man ausgeht, dass es normalverteilt ist. Der Effekt der Mixing-Matrix A kann durch eine „unmixing-matrix“ W rückgängig gemacht werden und dazu beitragen das Ursprungssignal s aus X zu ermitteln (Abb. 3). Dabei gilt $q < p$, d.h. es dürfen in der Gesamtzahl der Messzeitpunkte p weniger Ursprungssignale q als p vorhanden sein. Die Gleichung dazu lautet $S = Wx$

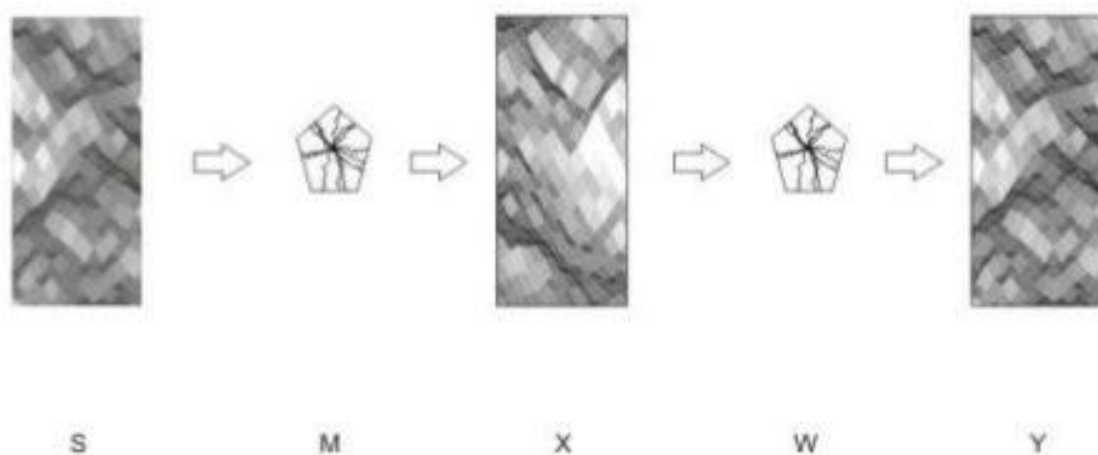


Abbildung 3: ICA-Modell; Die Ursprungssignale S werden durch die Mixing-Matrix M zur Matrix X vermischt. Die Unmixing-Matrix W macht es möglich aus X die Ursprungssignale in der Ergebnismatrix Y zu errechnen [36].

In dieser Gleichung wird allerdings keine Rücksicht auf das normalverteilte Hintergrundrauschen genommen, so dass in diesem Noise-freien Modell schnell Fehler in der Interpretation des BOLD-Signals auftreten. Diesem Problem stellt sich die „Probabilistic Independent Component Analysis“ (PICA), die es sich zum Ziel macht zwischen Artefakten und relevanten Signalen zu unterscheiden.

Die PICA verläuft in mehreren Teilschritten. Die „Mixing-matrix“ M kann über eine „maximum likelihood estimation“ berechnet werden. Dabei beschreibt die „maximum

likelihood estimation“ ein Verfahren, das es erlaubt, verschiedene Parameter aus einer Stichprobe heraus zu schätzen um damit Aussagen über die zugrunde liegenden Daten zu treffen [36]. In diesem Verfahren wird über die Kovarianzen ein sogenanntes „whitening“ der Daten durchgeführt, das eine lineare Transformation umfasst. In einem zweiten Schritt wird die Anzahl der unabhängigen Komponenten über einen Bayesschen-Algorithmus im Rahmen einer „Principle Component Analysis“ geschätzt. Ein „Fixed-Point“-Iterations-Algorithmus hilft die Abweichung der Variablen von der Normalverteilung zu bestimmen, so dass über die Nähe zur Normalverteilung der Informationsgehalt der Daten bestimmt werden kann [36]. Die statistische Signifikanz der erhaltenen Signalquellen wird über eine Z-Statistik berechnet, indem die rohen IC-Daten durch den Standardfehler des Noise geteilt wird [35].

Die Limitationen der ICA beziehen sich darauf, dass sowohl die „mixing-matrix“, als auch die Varianz der Ursprungssignale nicht bekannt sind. Zwar kann man über die oben genannten Rechenwege ein Ursprungssignal extrahieren, dennoch gibt dieses nicht in der absoluten Höhe oder Reihenfolge den Signalverlauf wieder. Weiterhin ist es nicht möglich zwischen positiven und negativen Signalen zu unterscheiden [36].

1.2.4 Ruhenetzwerke

Die funktionelle Bildgebung arbeitet mit unterschiedlichen Methoden. Traditionellerweise verwenden dabei die meisten Studien Paradigmen-basierte Studiendesigns, bei denen man vorher postulierte Hypothesen durch bestimmte Aufgaben misst, die der Proband während der MRT-Messung durchführt. Ein neuerer Ansatz misst die Aktivität des Gehirns im Ruhezustand und schafft damit den Übergang zur explorativen Forschung, die ohne eine a priori Hypothese auskommt [5].

In diesem Zusammenhang beschreibt der Begriff eines neuronalen Ruhenetzwerkes funktionell zusammengehörige Hirnareale, die zeitlich korrelierte Schwankungen niedriger Frequenz (0,01-0,1 Hz) im BOLD-Signal aufweisen [5].

Das Prinzip der „funktionellen Konnektivität“ war bereits seit den 50er-Jahren aus der EEG-Forschung bekannt. Die niedrig-amplitudigen Signalschwankungen in fMRT-Untersuchungen wurden lange Zeit als Noise (Hintergrundrauschen) behandelt. Auffällig war, dass die Stärke der Aktivierungen zu Beginn einer Aufgabe schlagartig schwächer wurde und im Ruhezustand wieder zunahm. Dennoch waren diese

Schwankungen noch während der Aktivierung durch externe Stimuli nachweisbar, als eine Art Baseline-Aktivität. Biswal präsentierte 1995 als erster die Aktivierungen im primären Motokortex bei externer Aktivierung und ein entsprechendes Netzwerk im Ruhezustand, das intrinsisch entstanden ist [37], anhand einer Seed-Voxel basierten Analyse. Viele folgende Studien arbeiteten mit derselben Methode und fanden vor allem Netzwerke intrinsischer Konnektivität, die anatomisch den schon aus Aktivierungsstudien bekannten funktionell relevanten Netzwerken, wie zum Beispiel dem visuellen oder auditorischen Netzwerk, entsprachen.

Basierend auf Daten aus der Positronen-Emissions-Tomographie fanden Raichle et al. 2001 das sogenannte Default Mode Netzwerk (DMN). Für dieses Netzwerk wurde gezeigt, dass seine Aktivität im Ruhezustand steigt und während der Durchführung einer Aufgabe sinkt oder ganz unterdrückt wird. Funktionell wurde es mit Prozessen in Ruhe, wie Gedankenwandern und Selbstreflektion assoziiert [38]. Raichle definiert als erster den Ausdruck „Ruhenetzwerk“ für das DMN, später wurden mit Hilfe der ICA viele weitere Netzwerke gefunden, auf die diese Beschreibung zutrifft.

1.3 Bildgebung bei Schizophrenie

Die Bildgebung nimmt eine zentrale Stelle in der Diagnostik und Forschung bei Schizophrenie ein. Bei Erstmanifestation fordert die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde in ihren Behandlungsleitlinien die Durchführung einer orientierenden Bildgebung per CT oder MRT, da in 2-5% der Fälle die Krankheit durch primäre oder sekundäre Hirnschädigungen erklärbar ist [39]. Ziel der bildgebenden Forschung ist es neben dem Beitrag zum besseren Verständnis der Krankheit neuronale Korrelate zu finden, die eine Diagnostik der Krankheit über bildgebende Verfahren möglich macht.

Man unterscheidet zwischen struktureller und funktioneller Bildgebung. Während die strukturelle Bildgebung Volumen der grauen und weißen Hirnsubstanz, sowie die Integrität von Faserverbindungen darstellen kann, ist es Ziel der funktionellen Bildgebung neuronale Korrelate zu Verhalten, Erleben und Empfinden darzustellen.

Obwohl schon Alois Alzheimer 1897 im Auftrag Kraepelins erste hirmorphologische Veränderungen bei Schizophrenie beschrieben hat, gab es doch bis zur Einführung

moderner bildgebender Verfahren wie CT oder MRT keine einheitliche Studienlage zu pathologischen Veränderungen. Mittlerweile gibt es eine große Anzahl an Studien und Metaanalysen, die bestimmte morphologische Veränderungen an Gehirnen von schizophrenen Personen beschreiben. Eine Metaanalyse von Lawrie et al. von 1998 berichtet von einer dezenten Verminderung des gesamten Hirnvolumens um 3% und einer Erweiterung der Ventrikelräume, besonders der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels um 10-15% [11]. Regionale Volumenreduktionen der grauen Substanz finden sich vor allem im frontotemporalen Bereich, im Hippocampus, im Mandelkern, in der Regio entorhinalis und im Gyrus temporalis superior [40].

Die neuere Forschung beschäftigt sich im strukturellen Bereich mit Techniken wie der Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI), einer Methode zur Darstellung der weißen Substanz und deren Faserverbindungen. Hauptmerkmal ist die verminderte Integrität der Faserverbindungen bei Schizophrenie, besonders in tiefen linken frontalen und temporalen Regionen [41].

In der funktionellen Bildgebung, vornehmlich in fMRT-Studien, stellt sich die Schizophrenie sehr heterogen dar. Trotz der zum Teil stark divergierenden Methodik ist sich die Studienlage in dem Punkt einig, dass es sich bei der Krankheit funktionell um ein Diskonnektions-Syndrom handelt [4]. Die Diskonnektivitätshypothese schlägt vor, dass den Kernsymptomen der Schizophrenie eine Störung in der Konnektivität zwischen unterschiedlichen Hirnregionen zugrunde liegt [42]. Ein Großteil der Studien findet eine verminderte Konnektivität im Vergleich zu Gesunden, vor allem zu frontalen Regionen, wobei vielfach auch von Hyperkonnektivitäten berichtet wurde [4]. Zur besseren Vergleichbarkeit muss bei der Beurteilung solcher Studien darauf geachtet werden, mit welcher Methode die funktionellen Daten erhoben wurden. So konzentriert sich der Großteil der bekannten Studien zu Schizophrenie auf Task-basierte Daten, also den Aktivitätsstudien. Selbst bei Studien zu Ruhenetzwerken muss man unterscheiden, ob es sich um reine Ruhemessungen handelt, oder um Ruheblöcke zwischen zwei Aufgabenblöcken, und mit welcher Methode die Daten ausgewertet wurden. Explorativ per ICA, oder auf eine oder mehrere ausgewählte Regionen beschränkt, wie bei Seed-basierten Ansätzen. Insgesamt finden sich nur wenige Studien, die wie unsere Studie methodisch eine explorative Untersuchung der Ruhenetzwerke durchgeführt haben.

1.4 Biochemie und Physiologie von Oxytocin

Viele Untersuchungen legen nahe, dass Oxytocin eine zentrale Rolle in neuronalen Prozessen und sozialen Verhaltensweisen spielt, die hoch relevant für psychiatrische Erkrankungen sind. Bisher gibt es wenige Studien, die den direkten Einfluss von Oxytocin auf Schizophrenie untersucht haben. Es existieren einige Studien, die Oxytocin mit bestimmten Verhaltensmustern in Verbindung bringen, wie zum Beispiel Einschränkungen im Sozialverhalten, die u.a. bei psychischen Erkrankungen wie Autismus, Depression und Schizophrenie vorkommen [43]. Vor allem in Studien, die Oxytocin intranasal verabreichen, konnte eine Verbesserung sozialer Verhaltensweisen und ein Rückgang der Schizophrenie-Symptomatik nachgewiesen werden [44, 45].

Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob sich Unterschiede im Plasma-Oxytocinspiegel zwischen Schizophrenen und Gesunden zeigen und zu prüfen ob eine Korrelation zwischen dem Oxytocin-Level und den Konnektivitäten der Ruhenetzwerke vorliegt.

Oxytocin ist ein Peptidhormon aus der Gruppe der Proteohormone. Es besteht aus einer Folge von neun Aminosäuren, und wird deshalb, ebenso wie Vasopressin, als Nonapeptid bezeichnet. Die Synthetisierung erfolgt im Nucleus paraventricularis und im Nucleus supraopticus des Thalamus. Von dort aus werden die Peptide über axonalen Transport in die Neurohypophyse geleitet, von der sie gespeichert und freigesetzt werden [46].

Rezeptoren für Oxytocin befinden sich im Gehirn, in den myoepithelialen Zellen der Milchdrüse, in den Geweben der Geschlechtsorgane, in den Nieren, im Herzen, im Thymus, Pankreas und in den Fettzellen. Bekannt ist Oxytocin vor allem für seine Wirkung in der Perinatalphase. Während der Schwangerschaft steigt die Oxytocin-Rezeptorendichte im unteren Uterinsegment der Gebärmutter und erhöht so die Empfindlichkeit des myoepithelialen Gewebes für Oxytocin. Am Ende der Schwangerschaft wird über Oxytocin die Auslösung und Anpassung der Wehentätigkeit gesteuert. In der Geburtshilfe wird Oxytocin deshalb oft zur kontrollierten Weheneinleitung eingesetzt. Im weiteren Verlauf sorgt Oxytocin durch Stimulation der myoepithelialen Zellen des Brustgewebes zum Einschuss der Milch in die Ausführungsgänge der Milchdrüsen.

Neben diesen physiologischen Effekten zeigt Oxytocin auch Auswirkungen auf das

menschliche Verhalten. Im Rahmen der Geburt sorgt das Hormon für eine emotionale Bindung der Mutter an das Kind. Bei Mäusen konnten durch Oxytocingabe Verhaltensmuster wie Nestbau, Belecken der Kinder, Zusammentragen der Kinder und Wärmen beobachtet werden [47]. Des Weiteren kann Oxytocin eine Anti-Stress Wirkung entfalten, indem es den Blutdruck und den Kortisol-Spiegel senkt [48]. Es wirkt anxiolytisch und stimuliert verschiedene Formen von sozialer Interaktion. Die Arbeitsgruppe um Thomas Baumgartner von der Universität Zürich haben in einem berühmten Trust-Game die vertrauensstärkende Wirkung des Hormons getestet [49]. Sie fanden heraus, dass Oxytocin das Vertrauen in Personen und Situationen steigert, auch nachdem sie in ihrem Vertrauen getäuscht worden waren. Bei der Placebo-Gruppe, bei der das Vertrauen nach der Täuschung sank, konnte als neuronales Korrelat eine Abnahme der Amygdala Aktivierung sowie in Regionen im Mittelhirn, und dem dorsalen Striatum festgestellt werden. Aktuelle Studien konzentrieren sich in ihrer Forschung hauptsächlich auf die Amygdala, da die Struktur für ihre besonders hohe Dichte an Oxytocinrezeptoren und ihre Involvierung in Angst-assoziierte Verhaltensmuster bekannt ist [50].

2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen.

Im Weiteren geht die Studie einer Hypothese nach, die eine Assoziation zwischen Oxytocin und Schizophrenie sieht [51, 52], und prüft, ob sich diese Assoziation auch in der funktionellen Bildgebung widerspiegelt.

Die Arbeit soll in einem explorativen Ansatz überprüfen, ob sich die Bildgebung alleine, oder in Kombination mit dem Plasma-Oxytocin oder neuropsychologischen Parametern als möglicher Biomarker im Sinne eines Endophänotypes eignen könnte.

Dabei sollen im Detail folgende Punkte untersucht werden:

- 1) Netzwerkpräsentation über beide Gruppen
- 2) Unterschiede in der Netzwerk-Konnektivität zwischen den beiden Gruppen
- 3) Unterschiede im Plasma-Oxytocinspiegel
- 4) Korrelation der Netzwerkunterschiede zum Plasma-Oxytocin
- 5) Korrelation der Netzwerkunterschiede zu den neuropsychologischen Parametern

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

Die Stichprobe in dieser Studie umfasste 32 Probanden und setzte sich aus einer Experimentalgruppe von N=16 an Schizophrenie erkrankten Patienten und einer Kontrollgruppe von N=16 gesunden Probanden zusammen.

Allgemeine Einschlusskriterien für die Studie waren männliches Geschlecht und ein Alter zwischen 18 und 30 Jahren. Aufgrund der zyklusabhängigen Hormonschwankungen im Oxytocin-Spiegel bei Frauen wurden weibliche Probanden nicht in die Studie aufgenommen. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander in Alter, Intelligenz, Händigkeit und Bildungsgrad (Tab. 1).

Die Patienten wurden in enger Zusammenarbeit mit den Ärzten aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwigs-Maximilians-Universität München aus dem ambulanten oder dem stationären Bereich der Einrichtung rekrutiert. Bei allen teilnehmenden Patienten wurde die ärztliche Diagnose der Schizophrenie nach ICD-10 gestellt.

	Pat.	n=16	Kontr.	n=16		
	MW	SD	MW	SD	df	p
Alter	24,19	3,97	24,88	2,82	30	0,577
IQ im WST	105,25	6,94	109,94	6,19	30	0,053
Schulabschluss	1,67	0,82	1,31	0,48	22	0,158
Händigkeit	1,25	0,68	1,19	0,4	30	0,755

Tabelle 1: Überblick über Alter, Verbal-IQ, Schulabschluss und Händigkeit; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanz (2-seitig), $\alpha=0,05$; Schulabschluss 1=Abitur, 2=Mittlere Reife, 3=Hauptschulabschluss; Händigkeit 1=Rechtshänder, 2=Linkshänder, 3=beidhändig

Innerhalb der Diagnose Schizophrenie teilt sich die Gruppe in die Subtypen F.20.0 paranoide Schizophrenie (11 Patienten), F.20.1 hebephrene Schizophrenie (3 Patienten) und F.20.3 undifferenzierter Typus (2 Patienten) auf.

Bis auf einen Patienten waren alle Patienten antipsychotisch mediziert. Dabei nahmen 15 Patienten atypische Neuroleptika ein, zwei Patienten zusätzlich Antidepressiva und zwei Patienten zusätzlich ein typisches Neuroleptikum. Die dabei verwendeten Medikamente sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Personenzahl	Wirkung	Medikament
n=15	Atypische Neuroleptika	Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon
n=2	Typische Neuroleptika	Haloperidol, Flupenthixol
n=2	Antidepressiva	Citalopram, Doxepin

Tabelle 2: Medikation der schizophrenen Patienten

3.2 Neuropsychologische Testung

Die Studienteilnehmer wurden eine Woche vor der Messung im MRT von kooperierenden Psychologen aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie mehreren psychologischen Tests zu Komorbidität und kognitiven Fähigkeiten unterzogen. Die schizophrenen Teilnehmer wurden anhand der PANSS-Testbatterie (Positive and Negative Syndrome Scale [53]) auf die Ausprägung ihrer schizophrenen Symptomatik getestet und anhand von Fragebögen zu Angst (STAI-A und -T; State-Trait-Angstinventar [54]) und Depression (BDI; Depressionsinventar nach Beck [55]) auf das Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten getestet. Bei den gesunden Teilnehmern wurden psychiatrische Erkrankungen ebenfalls mit Hilfe der STAI-A und -T sowie des BDI ausgeschlossen.

Hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten wurden die Gruppen mit Hilfe zweier Tests aus der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; [56]) und dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT; [57]) untersucht.

Im TAP wurden die beiden Untergruppen Alertness und Arbeitsgedächtnis erhoben. Die Alertness wird mithilfe eines einfachen Reaktionsparadigmas getestet, in dem die Patienten auf ein aufleuchtendes Kreuz auf einem Computerbildschirm reagieren müssen. Einmal wird vorher ein Warnton präsentiert, durch den die Steigerungsfähigkeit der Reaktionsbereitschaft gemessen wird, einmal kein Warnton, so dass das überdauernde Niveau der Reaktionszeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessen werden kann. Die Tests zum Arbeitsgedächtnis prüfen die Kontrolle des Informationsflusses und die Aktualisierung der Informationen im Arbeitsgedächtnis. Die Probanden sehen hierzu eine Reihe von Zahlen auf dem Bildschirm und müssen jede Zahl auf Übereinstimmung mit der vorletzten überprüfen.

Der VLMT wird zur Testung des deklarativen Verbalgedächtnissen eingesetzt. Dabei werden den Probanden eine Reihe von Wörtern vorgelesen, die sie lernen und in verschiedenen Zeitabständen reproduzieren bzw. wiedererkennen müssen.

3.3 Bestimmung des Oxytocinspiegels

Den Studienteilnehmern wurde zwei bis vier Wochen vor der MRT-Untersuchung zweimal im Abstand von einer Woche in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Blut entnommen. Die Blutentnahme wurde von Doktoranden der Psychiatrie durchgeführt. Da es für das Oxytocin-Plasmalevel keine Normwerte gibt und tageszeitliche Schwankungen bekannt sind, wurde das Level des Hormons im peripheren Blut zweimal pro Teilnehmer, jeweils zur gleichen Tageszeit, bestimmt, um stabile, reproduzierbare Werte zu erhalten [46]. Aus organisatorischen Gründen wurde der Zeitpunkt für alle Teilnehmer auf morgens zwischen 8 und 9 Uhr festgelegt. Die Höhe des peripheren Plasma-Oxytocin wurde durch ein Speziallabor bestimmt, und der Mittelwert aus den beiden Werten zur weiteren Berechnung verwendet.

3.4 Untersuchungsablauf

Die Studie wurde an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Philips Achieva 3.0 T TX, Niederlande) des Klinikums Innenstadt der LMU München durchgeführt.

Für die Aufnahmen des Gehirns wurde eine 32-Kanal-Kopfspule verwendet. Die funktionellen Daten wurden mittels einer EPI (Echoplanares Gradienten Echo)-Sequenz bestimmt, während für die anatomische Zuordnung eine hochauflösende MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) benutzt wurde.

Die Voxelgröße betrug für die EPI-Daten $3 \times 3 \times 3$ mm, die Time of Repetition (TR) 2500 ms, die Time of Echo (TE) 30 ms. Insgesamt wurden 180 Volumen bestehend aus 52 Schichten transversal bei einem Flip angle von 90° aufgenommen.

Für die MPRAGE-Sequenz wurden 160 Schichten bei einem Flip angle von 9° und einer Voxelgröße von $1 \times 1 \times 1$ mm aufgenommen bei einer TR von 2400 ms und der TE von 3,06 ms.

Alle Teilnehmenden wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die möglichen Risiken einer MRT-Untersuchung aufgeklärt. Es wurde sichergestellt, dass sich bei keinem der Studienteilnehmer metallhaltige oder elektronische Gegenstände wie Cochlea-Implantate, Insulinpumpen oder Herzschrittmacher im Körper befanden, die sich während der Untersuchung erhitzen oder in ihrer Funktion beeinträchtigt werden könnten. Die Probanden wurden zudem angewiesen, sämtliche ferromagnetischen Gegenstände, wie etwa Handys, Feuerzeuge oder Schmuck abzulegen. Zum Hörschutz bei sehr hoher Lautstärke während der Messung mussten die Probanden Ohrstöpsel und Kopfhörer tragen.

Die Gesamtzeit der Messung, inklusive der Paradigmen der psychologischen Forschungsgruppe, betrug etwa eineinhalb Stunden, die Ruhesequenz nahm dabei 8 Minuten (180 Volumes bei 2500ms TR) der Zeit ein. Dabei wurden die Probanden aufgefordert ruhig zu liegen, die Augen geschlossen zu halten und an nichts Besonderes zu denken.

Bei Interesse hatten die Teilnehmer die Möglichkeit sich die anatomischen Schnittbilder ihres Gehirns anzusehen und erklären zu lassen.

3.5 Analyse der Bilddaten

Die Auswertung der MRT-Rohdaten wurde mit FMRIB's (Oxford Centre for functional MRI of the brain) FSL Version v4.0 durchgeführt [58].

Die ersten fünf Volumina einer Zeitreihe wurden jeweils verworfen, da diese Bilder noch zu stark T1-gewichtet waren und die Stabilisierung des BOLD-Effektes erst mit einer gewissen Zeitverzögerung auftritt [59].

Vor der tatsächlichen statistischen Auswertung wurden die Rohdaten vorverarbeitet. Dies dient einmal dazu Bildartefakte zu erkennen und zu bearbeiten, als auch dazu, die Aufnahme der verschiedenen Personen zeitlich und örtlich zu vereinheitlichen, um sie später reliabel vergleichen zu können.

In einem ersten Schritt wurden die Aufnahmen jedes Probanden auf Bewegung korrigiert. Die Bewegungskorrektur wurde mit FSL's MCFLIRT (Motion Correction using FMRIB's Linear Image Registration Tool) durchgeführt. Trotz Kopfspule und Polstern zur Stabilisierung lässt es sich nicht vermeiden, dass der Kopf während einer Messung, z.B. durch Herzpulsationen gering bewegt wird. Da für die Analyse der Bilder der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals in jedem einzelnen Voxel herangezogen wird, führt eine örtliche Verschiebung des Kopfes um wenige Millimeter dazu, dass die Voxel nicht mehr deckungsgleich sind und somit der Signalverlauf verfälscht wird. Methodisch wurde dabei das erste Bild einer Zeitreihe als Referenz genommen, die weiteren Aufnahmen wurden durch Starrkörpertransformation wie Verschiebungen und Drehungen und affine Transformationen wie Streckungen, Stauchungen und Scherungen an dieses Bild angepasst [60].

Um die Referenzanatomiesequenz (MPRAGE-Sequenz) mit den funktionellen Sequenzen zu Deckung zu bringen wurde das Prinzip der Koregistrierung angewendet. In einem zweiten Schritt wurden dann die auf diese Weise individuell genormten Bilder auf ein „Musterhirn“ angepasst. Diesen Prozess nennt man Normalisierung. Dafür wurde das Standardhirn des Montreal Neurological Institute (MNI) 152 verwendet. Die Normalisierung ist ein wichtiger Schritt zum Ausgleich anatomischer Unterschiede zwischen den Probanden. Wenn alle Aktivierungen auf einem Standardhirn angezeigt werden, von dem die anatomischen Strukturen bekannt und in einem Atlas festgehalten sind, können mit hoher Objektivität Anatomiebestimmungen angegeben werden. So wird die Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen zwischen verschiedenen Gruppen

und Studien gewährleistet.

In einem weiteren Schritt wurde die zeitliche und örtliche Glättung durchgeführt, um durch Verminderung des Hintergrundrauschens (Noise) die Sensitivität zu erhöhen, mit der das gewünschte BOLD-Signal in den funktionellen Aufnahmen zu finden ist. Örtliche Glättung erhöht dabei das Verhältnis von Signal zu Rauschen, allerdings auf Kosten einer guten Auflösung [61]. Die Glättung wird erreicht durch den Grauwertvergleich benachbarter Voxel über einen dreidimensionalen Gauß-Kernel [62].

Der Zeitsignalverlauf in einem Voxel setzt sich aus unterschiedlichen Quellen zusammen, die neben dem BOLD-Signal auch Artefakte durch Bewegungsartefakte, durch physiologische Parameter wie Herzrhythmus und Atmung, oder durch den Magnetresonanztomographen selbst beinhalten. Da die spezifischen Signalfrequenzen bestimmter Störfaktoren bekannt sind, kann die Intensität des gewünschten Signal durch Anwendung von Hoch- und Tiefpassfiltern erhöht werden, die entsprechenden Frequenzen entfernen. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden einem Hochpassfilter unterzogen, also niedrig-frequente Schwankungen ausgeschlossen, hohe Frequenzen allerdings nicht verändert, um die Autokorrelation nicht zu beeinträchtigen.

Die unabhängige Komponentenanalyse (ICA; Einleitung) wurde mit FSL's MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) durchgeführt. Das Programm zerlegt die 4D Datensätze in ihre örtlich voneinander unabhängigen Komponenten und die jeweils dazugehörigen Zeitverläufe. In dieser Studie wurde für die Datenanalyse der Ansatz der zeitlichen Verkettung (temporal concatenation) angewendet, eine Variante der ICA, die zunächst alle funktionellen Datensätze, d.h. über alle Studienteilnehmer hinweg, zeitlich sortiert hintereinander schaltet (Abb. 4). Aus dieser so entstandenen „Mixing Matrix“ werden dann die Komponenten bestimmt, die über die ganze Gruppe vertreten sind.

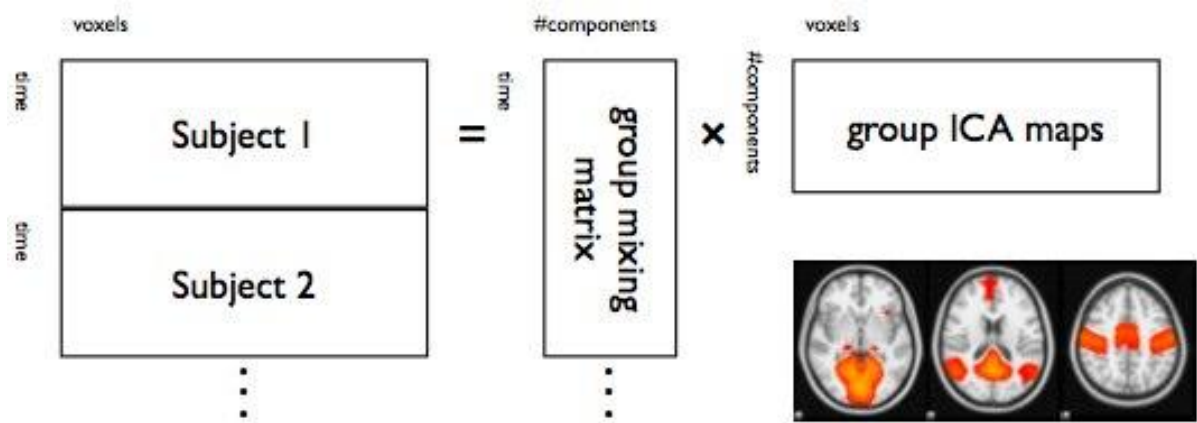


Abbildung 4: Temporal Concatenation. Die einzelnen Datensätze werden zeitlich aneinandergereiht und in einen gemeinsamen Datensatz umgewandelt. Dieser Datensatz wird in einer unabhängigen Komponentenanalyse in seine zeitlich und räumlich unabhängigen Komponenten zerlegt [63].

In einem nächsten Schritt werden die Gruppendaten auf die individuellen Daten heruntergerechnet. Dazu wird die Duale Regression angewendet [35]. Sie benutzt die Gruppen-Komponenten als räumlichen Regressor und die individuelle Zeitreihe als zeitlichen Regressor.

Die statistischen Unterschiede wurden im Programm Randomise anhand einer Design-Matrix untersucht. Dabei wurde die Methode des TFCE (Threshold-free-cluster-enhancement) angewendet, die die Zugehörigkeit eines Voxels zu einem lokalen Cluster miteinbezieht und daher besser zwischen Noise und tatsächlicher Aktivierung unterscheiden kann [64].

3.6 Statistische Auswertung der demographischen, klinischen und biochemischen Parameter

Die statistischen Berechnungen der demographischen, klinischen und biochemischen Parameter sowie deren Zusammenhänge zur Bildgebung wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Service and Software Solutions, Version 21.0, SPSS Inc.) durchgeführt.

Die Parameter wurden vor den Analysen auf Normalverteilung getestet und das der Verteilung entsprechende Testverfahren ausgewählt.

Bei den Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der Stichproben wurden die klinischen und demographischen Parameter mit einem T-Test für unabhängige Stichproben auf Mittelwertunterschiede getestet.

Die Werte des peripher gemessenen Oxytocin-Spiegels erwiesen sich als nicht-normalverteilt, daher mussten die Unterschiede zwischen den Gruppen anhand eines Man-Whitney-U-Tests untersucht werden.

Im Weiteren wurden die Korrelationen der klinischen Parameter zu den gefundenen Unterschieden in den funktionellen Bilddaten mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Oxytocinwerte wurde für deren Korrelation zu den Bilddaten der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet.

Da diese Korrelationen in einem explorativen Ansatz sämtliche erhobenen Parameter miteinander vergleicht, muss das anzuwendende Signifikanzniveau für multiple Vergleiche angeglichen werden. Zu diesem Zweck wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet.

4 Ergebnisse

Als erstes werden in diesem Teil die Ergebnisse aus der Bildgebung – die gefundenen Netzwerke und die Unterschiede ihrer Repräsentation zwischen den Gruppen – beschrieben und im Anschluss die Ergebnisse aus der Oxytocin-Messung und den neuropsychologischen Parametern. In einem dritten Schritt werden deren Korrelationen zu den Bilddaten beschrieben.

4.1 Netzwerke auf Gruppenniveau

Mit Hilfe der ICA wurden insgesamt 24 Komponenten gefunden. Abzüglich der Komponenten, die physiologische Artefakte von Atmung und Herzschlag oder Bewegungsartefakte anzeigen, wurden 12 Netzwerke gefunden, die in den beiden untersuchten Gruppen gleichermaßen vertreten waren (Abb. 5).

Die 12 Netzwerke, die sich in beiden Gruppen gleichermaßen präsentieren, sind :

- A) Somatosensorisches Netzwerk
- B) Dorsales Aufmerksamkeits-Netzwerk
- C) Default Mode Netzwerk (rostrale Komponente)
- D) Links-laterales fronto-parietales Netzwerk
- E) Motorisches Netzwerk
- F) Default Mode Netzwerk (posteriore Komponente)
- G) Mediales visuelles Netzwerk
- H) Kleinhirn
- I) Rechts-laterales fronto-parietales Netzwerk
- J) Bilaterales Aufmerksamkeits-Netzwerk
- K) Exekutives Kontroll-Netzwerk
- L) Laterales visuelles Netzwerk

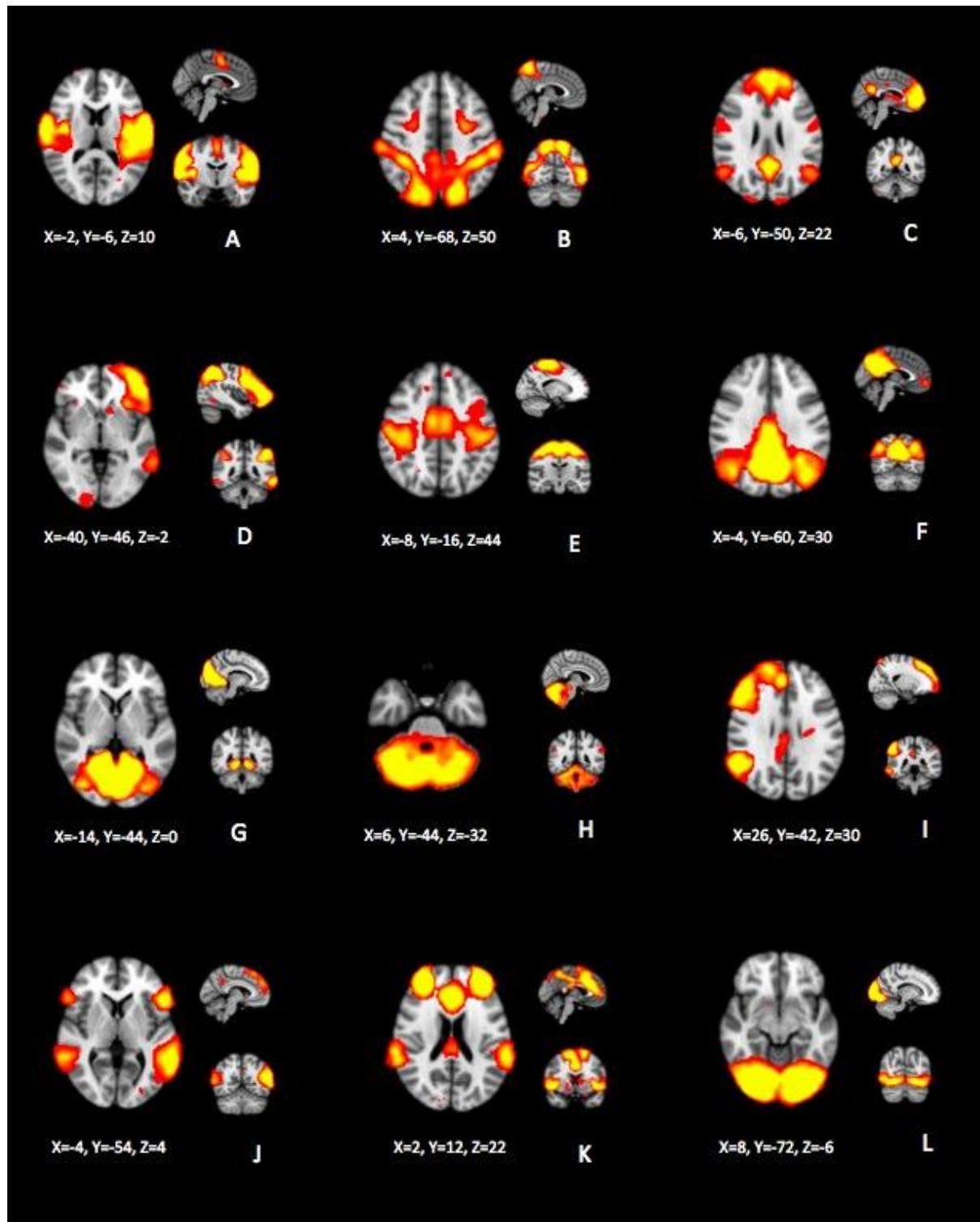


Abbildung 5: Komponenten der Gruppen-ICA; Ausrichtung gemäß radiologischer Konvention (RK)

Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen wurden im Rahmen der dualen Regression in sieben Netzwerken gefunden ($p < 0.001$). In dieser Arbeit wird die Betrachtung auf die Netzwerke beschränkt, bei denen Unterschiede bei einer Mindestclustergröße von 50 Voxel bestehen blieben. Im Folgenden werden die Unterschiede in den einzelnen Komponenten der somit übrig gebliebenen vier Netzwerke dargestellt und beschrieben.

4.2 Netzwerkunterschiede zwischen den Gruppen

Unterschiede zwischen der schizophrenen Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe mit einer Clustergröße von mehr als 50 Voxel wurden in insgesamt vier der zwölf Netzwerke gefunden.

Im Folgenden werden die Unterschiede in der Aktivierung für jedes Netzwerk einzeln dargestellt.

4.2.1 Somatosensorisches Netzwerk: Gesunde > Schizophrene

Die prominentesten Anteile dieses Netzwerkes bilden die bilateralen Areale im dorsalen Frontal- und im ventralen Parietallappen. Diese Areale schließen im oberen Abschnitt Teile des Gyrus Prä- und Postcentralis ein, setzen sich nach kaudal fort in die anterioren Gyri supramarginales und umschließen die Gebiete des zentralen und parietalen Operculums. Medial beinhaltet die Komponente akustische Kerngebiete wie den Heschl Gyrus und das Planum temporale sowie die Inselrinde (Abb. 6)

Neben diesem hervorstechenden Gebiet besteht in dem Netzwerk eine Koaktivierung zu bilateralen Kleinhirnarealen und zu einer medialen Aktivierung, die im supplementär-motorischen Areal beginnt und sich kaudal bis in den anterioren Teil des Gyrus cinguli fortsetzt.

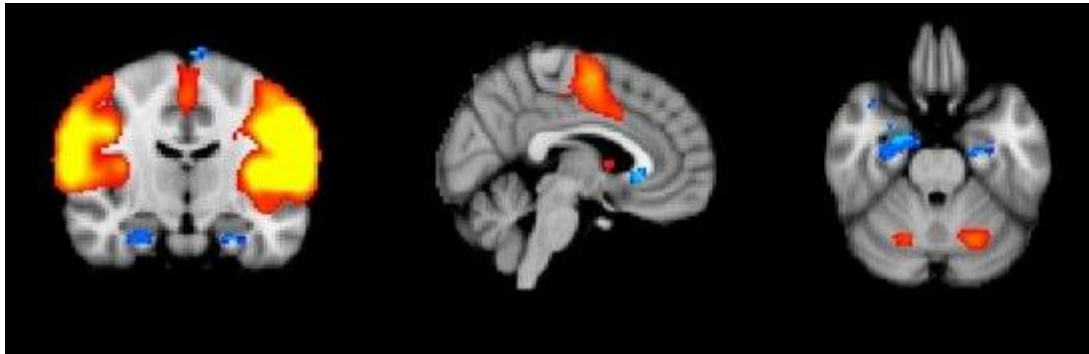


Abbildung 6: Unterschiede im somatosensorischen Netzwerk (A). Kontrast Gesunde > Schizophrene; X=4, Y=-14, Z=-26; Ausrichtung RK; gelb-orange: Netzwerk; blau: erhöhte Konnektivität der Gesunden gegenüber den Schizophrenen im Hippocampus, subcallosal und im supplementär-motorischen Kortex

Die Unterschiede zwischen der schizophrenen Gruppe und den gesunden Kontrollen zeigen eine verminderte Konnektivität der Schizophrenen beidseits im Gebiet des Hippocampus und der Amygdala, parafalcin subcallosal sowie rechts im superioren Parietallappen an den supplementär-motorischen Kortex grenzend (Abb. 6, Tab. 3).

REGION	X	Y	Z	VOXELANZAHL
Gyrus pre-/postcentralis re.	38	-26	66	457
Hippocampus re.	26	-6	-28	249
Subcallosaler Cortex	6	24	-6	111
Hippocampus li.	-30	-10	-28	61

Tabelle 3: Lokalisation und Größe der Cluster im somatosensorischen Netzwerk (A); Kontrast Gesunde > Schizophrene

4.2.2 Visuelles Netzwerk: Schizophrene > Gesunde

Dieses Netzwerk befindet sich ausschließlich im Occipitallappen und umfasst wichtige visuelle Kerngebiete. Die Komponente befindet sich am Occipitalpol und am lateralen occipitalen Kortex und beinhaltet den occipitalen Gyrus fusiformis, Teile des Gyrus lingualis und Teile des intracalcarinen Kortex (Abb. 7). Entsprechend der Lokalisation im primären visuellen Kortex wird dieses Konnektivitätsmuster mit der Verarbeitung visueller Reize in Verbindung gebracht [65].

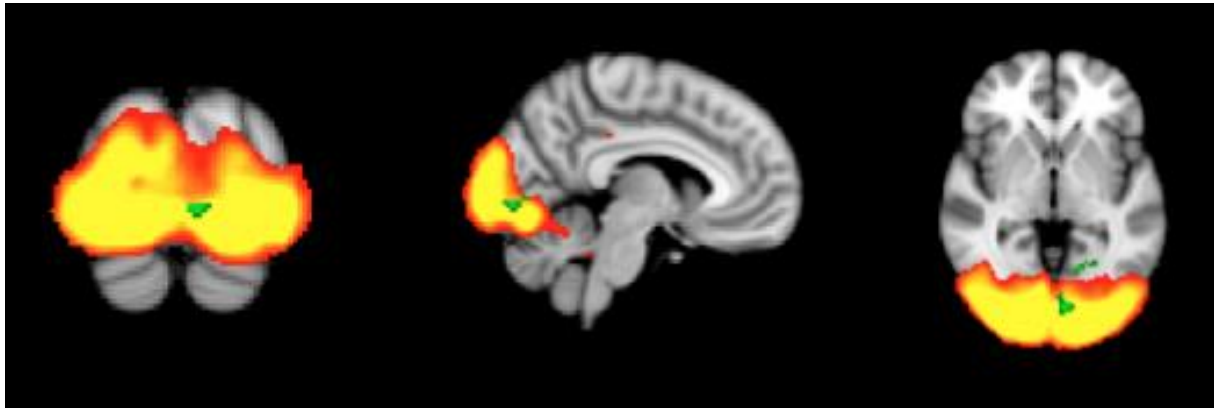


Abbildung 7: Unterschiede im lateralen visuellen Netzwerk. Kontrast Schizophrene > Gesunde (L); X=-4, Y=-86, Z=-4; Ausrichtung RK; gelb-orange:Netzwerk; grün: erhöhte Konnektivität der Schizophrenen gegenüber den Gesunden

In diesem Netzwerk sind Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten im Kontrast Schizophrene > Gesunde. Die Schizophrenen zeigen Hyperkonnektivitäten, die im Gyrus lingualis und in der intracalcarinen Sehrinde liegen (Abb. 7, Tab. 4).

REGION	X	Y	Z	VOXELANZAHL
Gyrus lingualis/ Intracalcariner Cortex	-6	-86	-4	94
Gyrus lingualis	-16	-62	-2	73

Tabelle 4: Lokalisation und Größe der Cluster im visuellen Netzwerk (L); Kontrast Schizophrene > Gesunde

4.2.3 Exekutives Kontrollnetzwerk: Gesunde > Schizophrene

Das exekutive Kontrollnetzwerk wird aus mehreren Gebieten zusammengesetzt. Frontal sieht man drei Gebiete, davon zwei bilateral in Teilen des Frontalpol und ein mediales, das den Gyrus paracinguli einschließt und sich nach kaudal in den anterioren Anteil des Gyrus cinguli fortsetzt. Diese Aktivierung folgt in weiten Teilen dem Gyrus cinguli, gibt im anterioren Abschnitt einen Ast zu Gyrus frontalis superior ab und im posterioren Abschnitt zum Precuneus. Tiefer im anterioren Teil des Gehirns findet sich eine bilaterale Aktivierung der Inselrinde, des frontalen Operculums und des frontalen

orbitalen Cortex. Weiter parietal befinden sich wiederum bilaterale Aktivierungen im Gyrus supramarginalis und im Gyrus angularis (Abb. 8).

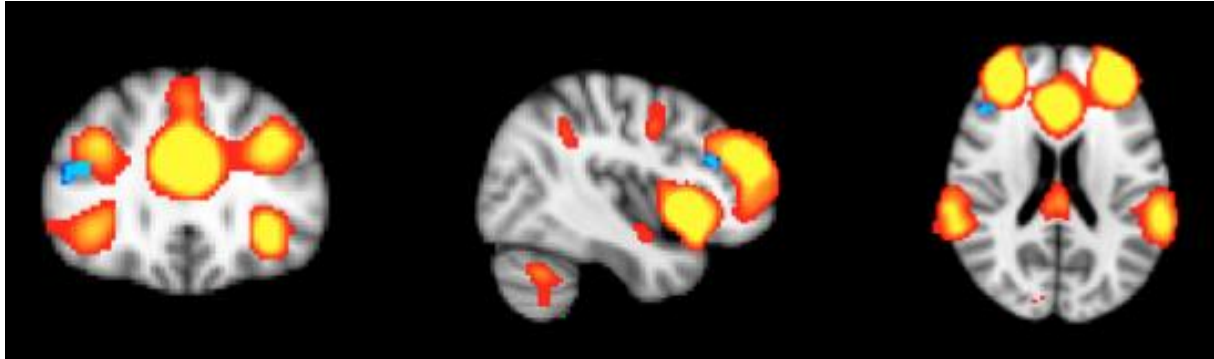


Abbildung 8: Unterschiede im exekutiven Kontrollnetzwerk; Kontrast Gesunde > Schizophrene (K); X=42, Y=30, Z=20; Ausrichtung RK; gelb-orange: Netzwerk; blau: erhöhte Konnektivität der Gesunden gegenüber den Schizophrenen

REGION	X	Y	Z	VOXELANZAHL
Unterer/Mittlerer Gyrus frontalis	48	30	18	81

Tabelle 5: Lokalisation und Größe der Cluster im exekutiven Kontrollnetzwerk (K); Kontrast Gesund > Schizophrene

Unterschiede in diesem Netzwerk finden sich im Kontrast Gesunde > Schizophrene, in dem die gesunden Kontrollen eine stärkere Konnektivität in einem Cluster im Bereich des unteren und mittleren Gyrus frontalis aufweisen (Abb. 8, Tab. 5).

4.2.4 Rechtes fronto-parietales Netzwerk: Schizophrene > Gesunde

Dieses Netzwerk besteht aus Arealen des Frontal- und Parietallappens, die sich stark rechtsseitig betont darstellen. Die große frontale Komponente erstreckt sich vom Frontalpol bis zum mittleren Gyrus frontalis, nach medial bis zum Gyrus parahippocampalis und nach kaudal über den Gyrus frontalis inferior bis zum Gyrus orbitalis frontalis. Auf der linken Seite ist ein kleiner Teil des Frontalpols koaktiviert.

Die Gyri supramarginalis und angularis sind im parietalen Anteil des Netzwerkes auf der rechten Seite aktiviert. Im Temporallappen findet sich eine weiteres kleines Areal im Gyrus temporalis medius.

An der medialen Seite der rechten Hemisphäre findet sich im posterioren Gyrus cingulus eine weitere Komponente, die dorsal in den Precuneus übergeht (Abb. 9).

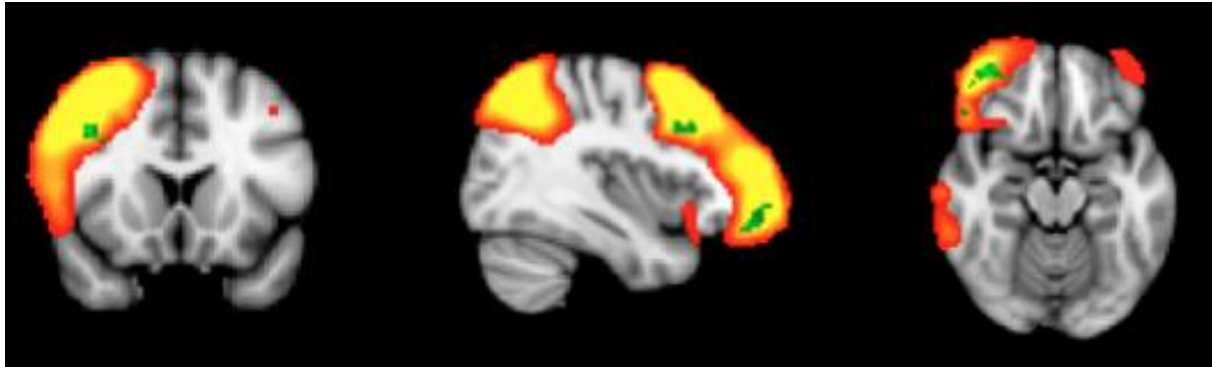


Abbildung 9: Unterschiede im rechts lateralen fronto-parietalen Netzwerk (I); Kontrast Schizophrenie > Gesunde; X=22, Y= 82, Z=30; Ausrichtung RK; gelb-orange: Netzwerk; grün: erhöhte Konnektivität der Schizophrenen gegenüber den Gesunden

In diesem Netzwerk zeigen die Schizophrenen eine erhöhte Konnektivität. Die Unterschiede im Kontrast befinden sich in der frontalen Komponente und bestehen aus einem größeren und einem kleineren Cluster. Das größere sitzt im Frontalpol, das kleinere im Gyrus frontalis medius (Abb. 9, Tab. 6).

REGION	X	Y	Z	VOXELANZAHL
Frontal Pol	30	48	-18	256
Gyrus frontalis medius	32	18	30	77

Tabelle 6: Lokalisation und Größe des Clusters im rechten fronto-parietalen Netzwerk (I); Kontrast Schizophrenie > Gesunde

4.3 Ergebnisse der Oxytocin-Bestimmung

	Gruppe	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des MW
Oxytocin	Gesund	16	349,40638	154,643264	38,660816
	Schizophren	16	233,43750	67,550076	16,887519

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichung der Oxytocinwerte

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden über einen Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische, unabhängige Stichproben gerechnet. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ zeigen die Schizophrenen signifikant niedrigere Plasma-Oxytocin-Werte als die Gesunden (Tab. 7).

4.4 Korrelation von Bildgebung und Oxytocin

Die individuell extrahierten und gemittelten Z-Werte der Probanden aus den Netzwerken, in denen Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden, wurden per Spearman-Korrelationskoeffizient für nicht-parametrische Korrelationen mit den individuellen Oxytocinwerten korreliert. Dabei zeigten sich in zwei Netzwerken, im exekutiven Kontrollnetzwerk (K) und im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (I) signifikante Korrelationen für $p < 0,05$ (Tab. 8). Da Oxytocin mit vier verschiedenen Parametern korreliert wurde, wurde eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche angewendet, so dass sich ein neues Signifikanzniveau von $p < 0,0125$ ergab. Wird dieses Niveau angewendet, fallen die Unterschiede nicht mehr signifikant aus.

OXYTOCIN	A/G>S	L/S>G	K/G>S	I/S>G
K.Koeffizient	-0,28	-0,336	0,419	-0,351
Signifikanz p	0,12	0,06	0,017	0,049

Tabelle 8: Korrelation der Oxytocin-Plasmawerte zu Netzwerkunterschieden. K.Koeffizient = Korrelationskoeffizient; A/G>S: Somatosensorisches Netzwerk, Kontrast Gesunde>Schizophrenie; L/S>G: Visuelles Netzwerk, Kontrast Schizophrenie>Gesunde; K/G>S: Exekutives Kontrollnetzwerk, Kontrast Gesunde>Schizophrenie; I/S>G: Aufmerksamkeitsnetzwerk, Kontrast Schizophrenie>Gesunde;

4.5 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

Bei der Auswertung der Testung zu Angst mittels Fragebögen zur Zustands-Angst (STAI-S) und zur überdauernden Angst (STAI-T) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zum Ausschluss einer Depression wurde der BDI durchgeführt. Hier erzielte die schizophrene Gruppe zwar signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe (8,94 vs. 2,75; p-Wert), allerdings lagen beide Gruppen immer noch im unauffälligen Bereich (Cut-Off bei >10; [55])

In der PANSS-Testung zur Symptomausprägung unterschieden sich die Patienten mit ihren verschiedenen Subtypen der Erkrankung weder in der Kategorie PANSS total noch in PANSS positiv und PANSS negativ voneinander (Tab. 9). Insgesamt lagen die Werte im leichten bis mittelschwerem Bereich [66].

	F20.0	n=11	F20.1	n=3	F20.3	n=2		
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	df	p
PANSS total	54,00	15,46	59,00	7,55	45,50	4,95	2	0,582
PANSS pos.	9,82	1,94	9,67	3,06	7,00	0,00	2	0,244
PANSS neg.	17,27	6,97	20,67	1,16	18,00	2,83	2	0,708

Tabelle 9: Symptomausprägung über die Subtypen anhand des PANSS-Tests. MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanz (2-seitig), $\alpha=0,05$; F20.0=Paranoide Schizophrenie, F20.1=Hebephrene Schizophrenie, F20.3=Undifferenzierter Schizophrenietypus; Zur Analyse der Gruppenunterschiede wurde eine einfaktorielle ANOVA gerechnet.

Im TAP Alert zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 10). In dem TAP-Subtest Arbeitsgedächtnis werden die durchschnittliche Zeit, die Fehler und die ausgelassenen Zahlen gemessen. In der TAP-Testung zum Arbeitsgedächtnis erzielte die schizophrene Gruppe in der Untereinheit Zeit signifikant schlechtere Ergebnisse ($p=0,002$).

Im VMTL schnitt die schizophrene Gruppe in den Kategorien Lernen, direkter Abruf, Interferenz und verzögerter Abruf signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollen. Nur in der Kategorie Wiedererkennen unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander (Tab. 10).

	Patienten MW	n=16 SD	Kontrollen MW	n=16 SD	df	p
TAP Alert (oW) Standardwerte	101,53 (82-125)	11,30	103,93	8,23	30	0,496
TAP Alert (mW) Standardwerte	100,72 (77-120)	9,44	99,88	10,37	30	0,812
TAP AG Zeit Standardwerte	97,72 (78-121)	9,60	108,19	7,42	30	0,002
TAP AG Fehler Standardwerte	100,53 (80-107)	7,63	103,76	4,03	30	0,198
TAG AG Auslass Standardwerte	96,66 (71,5-108)	10,90	102,00	5,75	30	0,096
VLMT Lernen Standardwerte	98,53 (84-117)	9,81	109,53	8,83	30	0,002
VLMT direkter Abruf Rohwerte	10,87 (7-15)	2,44	14,06	1,52	30	0,000
VLMT Interferenz Rohwerte	6,06 (3-15)	2,43	8,25	2,74	30	0,024
VLMT verzögerter Abruf Standardwerte	96,50 (81-117)	9,24	106,94	8,86	30	0,003
VLMT Wiedererkennen Standardwerte	101,13 (84-118)	5,33	101,69	5,11	30	0,763

Tabelle 10: Tests zu kognitiven Fähigkeiten MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanz; TAP=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; AG=Arbeitsgedächtnis; oW/mW=ohne/mit Warnton; VLMT=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

4.6 Korrelation von Bildgebung und neuropsychologischer Testung

Die Z-Werte jedes einzelnen Probanden wurden in einer weiteren Korrelationsanalyse per Pearson-Korrelationskoeffizient mit den erhobenen klinischen Parametern in Verbindung gesetzt (Tab. 11). Dabei entspricht A dem Somatosensorischen Netzwerk, L dem Visuellen Netzwerk, K dem Exekutiven Kontrollnetzwerk und I dem Aufmerksamkeitsnetzwerk (Abb. 5). Wie bereits bei der Korrelation mit Oxytocin zeigen sich einige signifikante Zusammenhänge zwischen Bildgebung und klinischen Parametern auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$, die allerdings einer Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche nicht standhalten konnten.

KLINIK	A/G>S	L/S>G	K/G>S	I/S>G
PANSS total				
K.Koeffizient	-0,015	-0,206	0,316	0,059
Sig.	0,957	0,444	0,232	0,829
PANSS positiv				
K.Koeffizient	0,09	0,203	0,156	0,293
Sig.	0,74	0,45	0,564	0,27
PANSS negativ				
K.Koeffizient	-0,007	-0,23	0,316	0,052
Sig.	0,978	0,392	0,233	0,849
STAI_S				
K.Koeffizient	-0,455	0,169	-0,037	0,233
Sig.	0,057	0,354	0,839	0,2
STAI_T				
K.Koeffizient	-0,055	0,194	-0,178	0,423
Sig.	0,767	0,287	0,329	0,009
TAP Alert (oW)				
K.Koeffizient	-0,3	-0,14	0,206	-0,099
Sig.	0,096	0,444	0,259	0,591
TAP Alert (mW)				
K.Koeffizient	-0,195	0,01	0,068	0,117
Sig.	0,286	0,956	0,71	0,523
TAP AG Zeit				
K.Koeffizient	-0,255	-0,480	0,362	-0,259
Sig.	0,16	0,005	0,042	0,153
TAP AG Fehler				
K.Koeffizient	-0,148	-0,094	0,199	0,05
Sig.	0,419	0,607	0,275	0,786
TAP AG Auslass				
K.Koeffizient	-0,362	-0,331	0,019	-0,267
Sig.	0,042	0,064	0,92	0,139
VLMT Wiedererk.				
K.Koeffizient	0,085	-0,003	-0,211	0,295
Sig.	0,643	0,986	0,247	0,101
VLMT verz. Abruf				
K.Koeffizient	-0,389	-0,284	0,188	-0,101
Sig.	0,028	0,115	0,302	0,581
VLMT Interferenz				
K.Koeffizient	0,02	-0,325	0,23	-0,197
Sig.	0,914	0,069	0,205	0,28
VLMT dir. Abruf				
K.Koeffizient	-0,456	-0,459	0,298	-0,231
Sig.	0,009	0,008	0,098	0,203
VLMT Lernen				
K.Koeffizient	-0,24	-0,369	0,134	-0,174
Sig.	0,187	0,038	0,466	0,341

Tabelle 11: Korrelation Netzwerkunterschiede und neuropsychologische Parameter
K.Koeffizient=Korrelationskoeffizient; Sig.=Signifikanz; weitere Abkürzungen Abb. 4 und Text

5 Diskussion

Eine Haupttheorie zur Ätiologie der Schizophrenie ist es, die Krankheit als ein Diskonnektionssyndrom zu betrachten, dem unter anderem eine gestörte Architektur neuronaler Netzwerke im Gehirn zugrunde liegt [4]. Diese Studie hatte zum Ziel Unterschiede zwischen schizophrenen und gesunden Personen zu untersuchen und zu prüfen, ob die Ruhe-fMRT-Untersuchung alleine oder in Kombination mit neuropsychologischen Parametern oder Plasma-Oxytocin als möglicher diagnostischer Biomarker im Sinne eines bildmorphologischen Endophänotypen der Schizophrenie in Frage kommt. Mit der unabhängigen Komponentenanalyse (ICA) wurde eine Methode gewählt, mit der sich Aussagen über die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand treffen lassen. Ein Großteil der fMRT-basierten Forschung zur Schizophrenie konzentriert sich auf Task-basierte Studien oder wählt Methoden wie Seed-basierte Ansätze, die bereits einzelne Regionen von Interesse im Voraus selektieren und speziell deren Konnektivitäten quantifizieren. Aufgrund der Vielzahl an Methoden finden sich in dem Feld teils stark divergierende Ergebnisse. Die unabhängige Komponentenanalyse (ICA) ist eine explorative Datenanalyse, die ohne vorbestimmte Hypothese Unterschiede in Arealen aufdeckt, die funktionell miteinander verknüpft sind. Um a priori Hypothesen zu vermeiden, wurde diese Methode gewählt, um einen möglichst unverfälschten Beitrag zu diesem Forschungsfeld zu leisten.

Da die Diagnose der Schizophrenie sich bisher vor allem auf klinisches Erscheinungsbild und neuropsychologische Eigenschaften stützt, sucht die Studie nach Zusammenhängen zwischen neuropsychologischen Testergebnissen und funktioneller Konnektivität.

Weiterhin geht die Studie einer Hypothese nach, die eine Assoziation von Oxytocin und Schizophrenie sieht und untersucht, ob sich diese Assoziation auch mit Ruhenetzwerken finden lässt.

Es konnte ein Kollektiv von 32 Personen untersucht werden, das zur Hälfte aus schizophrenen Patienten und zur Hälfte aus gesunden Kontrollen bestand. Es konnten für dieses Kollektiv 20 verschiedene Konnektivitätsmuster dargestellt werden. Nach Abzug der Artefakte blieben 12 Netzwerke übrig, für die Unterschiede zwischen den Gruppen berechnet werden konnten. Es zeigten sich in vier Netzwerken Unterschiede zwischen der schizophrenen und der gesunden Gruppe.

Im Folgenden sollen die Unterschiede erst erklärt und interpretiert werden, bevor der Zusammenhang mit neuropsychologischen Tests und die Rolle von Oxytocin weiter erläutert werden.

5.1 Unterschiede in den Netzwerken

In vier der zwölf Netzwerke konnten Unterschiede zwischen der schizophrenen Gruppe und der gesunden Gruppe gezeigt werden.

Für die Interpretation der Unterschiede in Bezug auf die spezifischen mentalen Funktionen wird primär eine Arbeit von Laird et. al herangezogen. Angela Laird und Kollegen haben in einer umfassenden Studie Ergebnisse aus fMRT-Aktivitätsstudien ausgewertet und mit den verschiedenen Ruhenetzwerken verglichen, um die Interpretation der in Ruhe gewonnenen Netzwerke zu erleichtern [65].

5.1.1 Somatosensorisches Netzwerk

Das Netzwerk umschließt einmal die beidseitigen prä- und postcentralen Sulci, also Areale in denen die primäre motorische Planung stattfindet und sensible Reize verarbeitet werden, sowie Anteile im Parietallappen, die primäre und sekundäre auditorische Areale wie den Heschel Gyrus, das Planum temporale und die Insula beinhalten. Was sich in unserer Studie als ein Netzwerk darstellt, teilt sich bei Laird et al. in zwei miteinander assoziierte, aber separat dargestellte Netzwerke auf. Als Grund dafür können unterschiedlich große Teilnehmerkollektive sowie unterschiedliche ICA-Ansätze angenommen werden.

Für das Netzwerk, das den sensomotorischen Anteilen des Netzwerkes dieser Studie entspricht (ICN 17 bei Laird et al.) konnten die Autoren einen Zusammenhang zu Sprache, besonders der motorischen Komponente der Sprachentstehung, herstellen [65].

Der Anteil des Netzwerkes, der im Parietallappen liegt, entspricht dem ICN 16 der Metastudie von Laird und Kollegen, einem primär auditorischem Netzwerk, das mit Hören, Musik und Sprache in Verbindung gebracht werden konnte [65].

Es handelt sich in dieser Studie um ein komplexes Netzwerk, in dem sowohl motorische, sensible als auch auditorische Reize verarbeitet werden und das möglicherweise über die Beteiligung von Insula als Schaltstelle und sekundären Assoziationszentren auch an höhergradigen kognitiven Leistungen, wie Wahrnehmung und Bewertung dieser Reize, beteiligt sein könnte.

Bei der Untersuchung der Unterschiede in dieser Komponente zeigen sich für einige Cluster bei den gesunden Probanden stärkere Konnektivitäten als bei den Schizophrenen. Dabei liegt der größte Anteil dieses Unterschiedes dieser Komponente im Gebiet des Gyrus präcentralis und des Gyrus postcentralis, während kleinere Gebiete, wie die bilateralen Hippocampi Verbindungen zu subcorticalen und limbischen Strukturen darstellen.

Über die Bedeutung der verminderten Konnektivität zu den hippocampalen Strukturen kann nun spekuliert werden. Aus Tierstudien ist bekannt, dass der Hippocampus auf chronischen emotionalen Stress mit Atrophie reagiert [67]. Auch sollen Menschen mit abgeflachtem Affekt, wie es bei der Schizophrenie häufig vorkommt, funktionelle Unterschiede bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli zeigen [68]. Henseler und Falkai [69] fanden in einer Studie zum Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenen ebenfalls verminderte Konnektivität zwischen präfrontalen, parietalen und hippocampalen Arealen.

Die Ergebnisse aus dem komplexen sensomotorischen und auditorischen Netzwerk decken sich weitestgehend mit Ergebnissen aus Ruhe-fMRT-Studien, die bei ähnlichen Netzwerken eine verminderte Konnektivität (u.a. G. präcentralis, G. postcentralis, Insula, Parietalcortex) bei Schizophrenen festgestellt haben, wobei keine der Studien dabei eine rein explorative ICA angewendet hatte [70, 71].

5.1.2 Visuelles Netzwerk

Das visuelle Netzwerk umfasst das Gebiet der primären visuellen Sehrinde (V1) und breitet sich entlang des Gyrus fusiformis in Richtung Temporallappen und den sekundären visuellen Zentren (V2) aus. Laird et al. unterscheiden in ihrer Metaanalyse zwei visuelle Netzwerke, ein mediales und ein laterales. Dem lateralen Netzwerk (ICN 11), das in seinen Konnektivitäten dem Netzwerk aus dieser Studie entspricht, wird eine Bedeutung bei der höhergradigen Verarbeitung von visuellen Stimuli zugetragen, wie sie

bei Aufgaben wie Vorlesen, Orthografie oder beim Lesen von Blindenschrift erforderlich ist [65]. In einer ähnlichen Arbeit von Smith et al. werden drei visuelle Netzwerke unterschieden. Das Netzwerk, das ein ähnliches Konnektivitätsmuster wie das in dieser Studie gefundene aufweist, wird als Occipital-Pol bezeichnet und mit Domänen wie räumlicher Wahrnehmung, Sprachwahrnehmung und Orthografie in Zusammenhang gebracht [72].

Ein Kernsymptom der Schizophrenie sind visuelle Halluzinationen, die in 30% der Patienten vorhanden sind. Ffytche et al. haben Patienten mit visuellen Halluzinationen, die durch visuelle Stimuli getriggert wurden, im MRT untersucht und dabei herausgefunden, dass die Aktivierung besonders im Bereich des ventralen extrastriatalen Kortex gesteigert ist und auch in Abwesenheit von direkten Halluzinationen bestehen bleiben kann [73].

Im lateralen visuellen Netzwerk (L), das sich über Anteile des ventralen extrastriatalen Kortex erstreckt, zeigen die schizophrenen Patienten verstärkte Konnektivität im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Eine Erklärung wäre, dass diese stärkere Konnektivität mit aktiven Halluzinationen oder der Veranlagung zu Halluzinationen zusammenhängen könnte. Einschränkend ist zu sagen, dass eine weitere mögliche Erklärung der Hyperkonnektivität in den visuellen Arealen auch sein könnte, dass es den Schizophrenen weniger gut – im Gegensatz zu den Gesunden – gelungen ist, der Aufforderung, die Augen während der Messung geschlossen zu halten, nachzukommen und die Aktivierung damit auch direkten visuellen Stimuli im MRT, wie zum Beispiel Lichtreizen, entsprechen könnte.

5.1.3 Exekutives Kontrollnetzwerk

Dieses Netzwerk umfasst mehrere fronto-parietale Areale und weist multiple Verbindungen zu Gebieten wie dem Gyrus cinguli, der Insula und fronto-orbitalen Regionen auf. Smith et al. bezeichnen dieses Konnektivitätsmuster als exekutives Kontrollnetzwerk und bringen es mit Verhaltensdomänen wie Handlungsinitiierung und –kontrolle, Emotionen, und Wahrnehmung in Zusammenhang [72]. Auch bei Laird et al. wird das Netzwerk als ein komplexes übergreifendes Netzwerk bezeichnet, das neben Kontrollfunktionen an der Verknüpfung von Wahrnehmung und Emotionen beteiligt ist [65]. Sowohl von seinen Verbindungsmustern, als auch von seinen Aufgaben

überschneidet sich dieses Netzwerk mit dem rechts-lateralen fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk, auf das später noch eingegangen wird.

Eine funktionierende exekutive Kontrolle im Gehirn setzt einen komplexen Prozess voraus, der auf der Koordination mehrerer Hirnregionen beruht. An diesem Prozess sind neben dem Kontrollnetzwerk weitere Netzwerke beteiligt, wie das Aufmerksamkeitsnetzwerk und das Salienz-Netzwerk. Dieses funktioniert als Mediator zwischen Aufmerksamkeit und Wahrnehmung auf der einen Seite und der exekutiven Kontrolle und Handlungsinitiation auf der anderen Seite und wurde bei Schizophrenie bereits als abnorm beschrieben [74].

Diese Studie zeigt im exekutiven Kontrollnetzwerk Unterschiede zwischen den Gruppen im Kontrast Gesunde>Schizophrene. Die Hyperkonnektivität der Gesunden liegt in einem Cluster im präfrontalen Kortex, in dem Komponenten wie dorsolateraler Präfrontalkortex (assoziiert mit Arbeitsgedächtnis [75]), ventrolateraler Präfrontalkortex (Antwort-Unterdrückung [76]) und dorsomedialer Präfrontalkortex (Antwort-Auswahl [77]) liegen.

In einer Ruhe-fMRT-Studie fanden Wolf et al. bei Schizophrenen mit persistierenden audio-verbalen Halluzinationen abnorme Konnektivitäten in einem exekutiven Kontrollnetzwerk, vor allem im rechten lateralen Präfrontalkortex und im Precuneus [78]. Weitere Studien zum exekutiven Kontrollnetzwerk bei Schizophrenie basieren auf Task-Studien und beschäftigen sich hauptsächlich mit dem Arbeitsgedächtnis für dessen Funktion multiple exekutive Handlungen nötig sind. Hierbei wurden Störungen sowohl durch Hyper- als auch Hypoaktivierung beobachtet [79].

Im Hinblick auf die oben diskutierten Funktionen des Netzwerke kann die Hypokonnektivität bei Schizophreniepatienten in diesem Netzwerk Schwierigkeiten bei der Bewältigung exekutiver Aufgaben verursachen – teils beeinflusst oder mitbedingt durch Beeinträchtigungen in assoziierten Netzwerken wie dem Salienz- oder dem Aufmerksamkeitsnetzwerk.

5.1.4 Rechtes fronto-parietales Netzwerk

Ähnlich dem Kontrollnetzwerk weist dieses Netzwerk starke Verbindungen zwischen frontalen und parietalen Regionen auf, die allerdings lateralisiert auf der rechten Seite

bestehen. Bei Laird et al. werden für dieses Netzwerk Assoziationen zu verschiedenen höheren kognitiven Domänen, wie logischem Denken, Aufmerksamkeit, Inhibition und Gedächtnis angegeben [65]. Im Weiteren soll vor allem auf die Funktion des fronto-parietalen Netzwerkes in Aufmerksamkeitsprozessen eingegangen werden, da sich hierauf die Mehrzahl der veröffentlichten Studien bezieht [80, 81].

Gestörte Aufmerksamkeit gilt als eines der grundlegendsten kognitiven Defizite der Schizophrenie [82]. Aufmerksamkeit ist dabei kein singulärer Prozess, sondern kann nach einem Konzept von Posner et al. [83] in drei verschiedene Subsysteme aufgeteilt werden: Alertness (Wachsamkeit), Orientierung und exekutive Kontrolle. Alertness ist die Fähigkeit signalgerichtet zu reagieren, als Orientierung wird die Auswahl der Stimuli aus dem sensorischen Input bezeichnet und exekutive Kontrolle umfasst Konflikt-Monitoring, Planung, Entscheidungsfindung und Fehler-Behebung [80].

Die Forschung zur Aufmerksamkeit bei Schizophrenie basiert vor allem auf neuropsychologischer Testung und Task-basierter Bildgebung. Die Studienlage dazu zeigt gemischte Ergebnisse von sowohl Hypo- als auch Hyperaktivierungen besonders des dorsolateralen Präfrontalkortex in spezifischen Aufmerksamkeits-Tasks [84, 85]. Backes und Kollegen fanden in ihrer Studie, die verschiedene Subsysteme der Aufmerksamkeit bei Schizophrenen untersucht, bei den Patienten Hyperaktivierungen für ein fronto-parietales Netzwerk, das von seiner Struktur dem aus dieser Studie gleicht [80]. Dieses Netzwerk bringen sie mit der Domäne der Alertness in Zusammenhang, die Unterschiede befinden sich bei ihnen im mittleren und superioren Gyrus frontalis, und zeigen sich besonders stark rechtsseitig betont [80]. Diese Ergebnisse decken sich weitestgehend mit denen dieser Studie.

Insgesamt passen diese Ergebnisse auch zu den Ergebnissen dieser Studie aus dem exekutiven Kontrollnetzwerk. Die veränderte Konnektivität in frontalen Regionen in diesen Netzwerken kann der vermehrten Aufmerksamkeit der Schizophrenen auf innere Vorgänge, wie etwa audioverbalen Halluzinationen entsprechen, die möglicherweise im Zusammenhang stehen mit einer gestörten Reizselektion im Rahmen der beeinträchtigten exekutiven Kontrollfunktion [78].

5.2 Korrelation neurokognitive Testung und Ruhenetzwerke

Um einen Endophänotyp für eine Erkrankung zu bestimmen, wird nach neurobiologischen Merkmalen gesucht, die über die Zeit stabil sind und sich im weiteren Verlauf genetisch überprüfen lassen. Ein Kernmerkmal der Schizophrenie sind neurokognitive Veränderungen [59]. Ein Versuch ein solches neurobiologisches Korrelat durch bildgebende Verfahren genauer zu determinieren wurde bisher vor allem von Task-basierten Studien vorgenommen, die es sich zur Aufgabe gemacht haben kognitive Defizite direkt im Scanner zu testen und darzustellen.

Ein Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob es auch ohne Aufgaben im MRT bereits im Ruhezustand möglich ist einen Zusammenhang zwischen den erfassten Konnektivitäten und dem individuellen Abschneiden der Probanden in der kognitiven Testung nachzuweisen.

Neben der Symptomausprägung bei den schizophrenen Probanden, die mithilfe des PANSS-Tests (Positive and Negative Syndrome Scale) ermittelt wurde, wurden beide Gruppen zu den Domänen Angst (STAI-S/-T: State/Trait-Anxiety-Inventory), Aufmerksamkeit (TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) und Gedächtnis/Lernfähigkeit (VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) getestet. Dabei schnitten die Schizophrenen in vier von fünf Subtests des VLMT signifikant schlechter ab, während sich im TAP die beiden Gruppen nur in einem von vier Subtests voneinander unterschieden.

In der Korrelationsanalyse zwischen den individuellen Testergebnissen und den Konnektivitäten konnte für keines der vier untersuchten Netzwerke nach Anpassung des α -Levels aufgrund des Durchführens multipler Vergleiche ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Dafür sind mehrere Gründe denkbar. Die Testung ist zu einem anderen Zeitpunkt als die Bildgebung, meistens eine Woche vor der MRT-Messung und zu einer anderen Tageszeit durchgeführt worden. Das Abschneiden bei der neuropsychologischen Testung kann abhängig sein von Tagesform, Medikation oder intrinsischer Motivation der Probanden. Nachdem die psychiatrischen Probanden bereits medikamentös vorbehandelt waren, ist es auch denkbar, dass sich die kognitiven Fähigkeiten im Rahmen eines Therapieerfolges bereits wieder an die gesunde Kontrollgruppe angenähert haben, während Veränderungen der Ruhenetzwerke die Unterschiede stabiler und über einen längeren Zeitpunkt darzustellen vermögen.

Möglicherweise ist die neuropsychologische Testung nicht spezifisch genug, um Unterschiede in den Ruhenetzwerken widerzuspiegeln oder erklären zu können und scheint insofern auch als eigenständige Entität nicht optimal geeignet zur Bestimmung eines Endophänotypen der Schizophrenie.

5.3 Unterschiede im Oxytocin-Plasmaspiegel

Aus der Tierforschung ist bekannt, dass Oxytocin eine Schlüsselrolle bei der Regulierung sozialer Verhaltensweisen zukommt (Einleitung) [86]. Oxytocin wird als Antwort auf physischen und psychischen Stress von der Neurohypophyse sowohl in den systemischen Kreislauf, als auch über weitreichende axonale Verbindungen in das Gehirn freigesetzt [87]. Oxytocin-Stimulation über den Saugreflex beim Stillen senkt die peripheren ACTH- und Cortisol-Level und wirkt somit Stress-lindernd [88]. Ebenso kann Oxytocin durch positive emotionale und körperliche Zuwendung, wie zum Beispiel einer Massage, stimuliert werden. Anhaltend hohe Werte können während schwieriger Situationen dazu beitragen sie weniger negativ zu bewerten und weniger Angst zu zeigen, besonders in sozialen Interaktionen [89, 90].

In den letzten Jahren wurde besonders der Effekt von Oxytocin auf psychische Krankheiten die mit sozialen Defiziten einhergehen erforscht. So konnten für Patienten mit Autismus in mehreren Studien verminderte Plasmaspiegel von Oxytocin festgestellt werden [91, 92]. Ebenso gingen veränderte Oxytocin-Level bei Patienten mit sozialer Angststörung mit einer stärkeren Angst-Symptomatik einher [93].

Nur wenige Studien haben bisher Unterschiede im Plasma-Spiegel bei schizophrenen Patienten untersucht. Dabei zeigten sich divergierende Ergebnisse, die sowohl von verminderten [51], also auch von erhöhten Oxytocin-Werten berichten [52].

Da die Schizophrenie durch multiple kognitive Defizite und soziale Beeinträchtigung gekennzeichnet ist, wurde in dieser Studie geprüft, inwieweit sich dies in den Oxytocinwerten der Teilnehmer widerspiegeln würde.

Es konnte für die schizophrene Gruppe ein signifikant geringeres Oxytocin-Plasma-Level gefunden werden. Dabei wurde der Mittelwert aus zwei zeitlich separierten Messungen verwendet.

Damit stehen die Ergebnisse im Einklang mit zwei Studien, die den peripheren Oxytocin-Spiegel bei Schizophrenen gemessen haben und verminderte Werte gegenüber gesunden Kontrollen aufwiesen [45, 52].

Diese Ergebnisse können neben ihrem Wert als möglichem Biomarker der Schizophrenie Grundlage für neue Therapieansätze bieten. Bereits an Tierversuchen konnte die Administration von Oxytocin mit antipsychotischen Effekten in Verbindung gebracht werden [94]. In ersten Studien an Menschen konnte durch die regelmäßige Gabe von intranasalem Oxytocin sowohl Positiv- also auch Negativsymptomatik bei Schizophrenen reduziert werden [44]. Dennoch besteht weiterhin Klärungsbedarf hinsichtlich der divergierenden Studienlage und der verhältnismäßig geringen Probandenzahl in dieser Studie.

5.4 Korrelation Oxytocin und Ruhenetzwerke

Bildgebende Studien zu Oxytocin haben sich hauptsächlich auf die Aktivierung in der Amygdala konzentriert. Aufgrund ihrer bekannten Rolle in Domänen wie Angst, Belohnung, Vertrauen, sowie ihrer hohen Rezeptordichte wurde die Amygdala in früheren Studien oft bereits von vorneherein als Seed-Region gewählt [50]. Baumgartner et al. fanden in ihrem Trust-Game eine stärkere Amygdala Aktivierung wenn die Probanden nach Oxytocin-Gabe ihrem imaginären Verhandlungspartner mehr Vertrauen entgegen gebracht haben [49]. Sripada et al haben den Effekt von intranasalem Oxytocin auf neuronale Konnektivität im Ruhezustand gemessen und dabei eine höhere Konnektivität der Amygdala zum rostralen medialen Präfrontalkortex feststellen können [95].

In dieser Studie wurde das ganze Hirn betrachtet und nicht die Konnektivitäten zu einzelnen Regionen evaluiert. Dafür wurden die gemittelten Z-Werte der einzelnen Probanden in den Netzwerken, in denen signifikante Unterschiede festzustellen waren, mit ihren individuellen Oxytocin-Werte verglichen.

Vor allem von dem somatosensorischen Netzwerk, für das die Schizophrenen verminderte Konnektivität in Projektionen zum Hippocampus aufwiesen, wurde eine Korrelation erwartet, da Oxytocin besonders in limbische Regionen Verbindungen aufweist und auch mit anatomischen Veränderungen im Hippocampus in Verbindung

gebracht wird [52, 96]. Entgegen der Annahme konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Konnektivitäten für dieses Netzwerk und dem Oxytocin-Plasmalevel gefunden werden.

Es zeigten sich Korrelationen zwischen Bildgebung und Oxytocin auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ für das rechts-laterale fronto-parietale Aufmerksamkeits-Netzwerk und das exekutive Kontrollnetzwerk. Dabei zeigte sich im Kontrollnetzwerk eine positive Korrelation, das bedeutet höhere Konnektivitätswerte in diesem Netzwerk gingen mit höheren Oxytocin-Plasmawerten einher. Im Aufmerksamkeitsnetzwerk zeigte sich eine inverse Korrelation, hier waren höhere Werte in der Konnektivität mit niedrigeren Oxytocin-Werten assoziiert. Gedeutet werden können diese Ergebnisse nur als Trend, da auf dem strengeren Signifikanzniveau nach Korrektur für multiple Vergleiche keine der Korrelationen bestehen bleibt.

Limitationen der Studie bei der Oxytocinmessung können ebenso dazu beigetragen haben, dass die Korrelationen nicht eindeutiger ausgefallen sind. Zwar wurden die Blutentnahmen standardisiert durchgeführt, dennoch kann der Oxytocinspiegel durch die Venenpunktion selber, also durch einen Schmerz, bzw. die vorher bestehende Angst vor der Punktion bei einigen Probanden zu akuten Schwankungen im Oxytocinspiegel geführt haben. Ebenso wurde die Plasmaosmolalität nicht bestimmt und miteingerechnet, wodurch theoretisch Ungenauigkeiten entstehen könnten [93].

Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nur teilweise im Rahmen anderer Studien einzuordnen und führen am ehesten zu der Annahme, dass die Messung von peripherem Oxytocin nicht geeignet ist, um Veränderungen in Ruhenetzwerken bei Schizophrenie zu erklären bzw. ein explorativer Ansatz für Ruhenetzwerke nicht ausreichend geeignet ist um Unterschiede im Oxytocin-Niveau näher zu beleuchten. Es ist dennoch erstrebenswert den Trends aus dieser Studie nachzugehen und in einer Folgestudie das Aufmerksamkeits- und das Kontrollnetzwerk eingehender zu untersuchen und zum Beispiel zu prüfen, ob bestimmte Subregionen dieser Netzwerke, wie etwa der dorsolaterale Präfrontalkortex mit Oxytocin zusammenhängen. Ein weiteres wichtiges Ziel für die Forschung in diesem Bereich müsste sein, den Unterschied zwischen peripherem und zentral gemessenem Oxytocin weiter zu quantifizieren und genauere Informationen zur Lokalisation und zur Dichte der Oxytocin-Rezeptoren im Gehirn zu erhalten, um den Effekt von Oxytocin im ZNS direkter messen zu können.

6 Zusammenfassung

Die Schizophrenie als Erkrankungsbild ist ätiologisch nur multifaktoriell zu erklären. Es finden sich pathogenetische Erklärungsansätze aus der Genetik, Biochemie, kognitiver Psychologie und hirnnorganischer Forschung. Radiologisch bildgebende Befunde weisen sowohl auf veränderte anatomische Hirnstrukturen, als auch auf abweichende Konnektivitäten in funktionellen Messungen bei Schizophrenie-Patienten hin.

Neuronale Ruhenetzwerke stellen zeitlich korrelierte Fluktuationen niedriger Frequenz im BOLD-Signal zwischen funktionell zusammengehörigen Hirnarealen dar und spiegeln die Aktivität des Gehirns im Ruhezustand wider. Die unabhängige Komponentenanalyse (Independent Component Analysis, ICA) als Technik der explorativen Datenanalyse ermöglicht es anhand der Fluktuationen im BOLD-Signal diese Netzwerke ohne vorbestimmte (a priori) Hypothesen aufzudecken.

Ziel dieser Studie war es Unterschiede zwischen schizophrenen und gesunden Probanden in den mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) erfassten neuronalen Ruhenetzwerken sowie in den kognitiven Testungen und dem Oxytocin-Plasmaspiegel zu evaluieren und zu prüfen, ob die Ruhenetzwerke als diagnostischer Endophänotyp der Schizophrenie in Frage kommen und ob ein Zusammenhang der Netzwerke mit den kognitiven Testungen und dem Oxytocin-Plasmaspiegel vorliegt. Im Detail wurde nach der Netzwerkpräsentation über beiden Gruppen, Unterschieden in der Netzwerk-Konnektivität, Unterschieden im Plasma-Oxytocinspiegel und den Korrelationen von Oxytocin und kognitiven Testergebnissen zu Netzwerkunterschieden gesucht.

Die untersuchte Gruppe setzte sich aus 32 Testpersonen zusammen bestehend aus 16 Schizophreniepatienten und 16 gesunden Kontrollprobanden. Die fMRT-Messungen wurden an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen mit einer 32-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Die unabhängige Komponentenanalyse wurde mit der Auswerte-Software FSL MELODIC durchgeführt. Die individuellen Netzwerke wurden per Dualer Regression berechnet, die Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem FSL Programm Randomise untersucht. Die statistischen Berechnungen der demographischen, klinischen und biochemischen Parameter sowie deren Zusammenhänge zur Bildgebung wurden mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt.

Es konnten nach Abzug von Artefakten auf Gruppenebene insgesamt zwölf Netzwerke detektiert werden. In vier der Netzwerke konnten Unterschiede in der Konnektivität zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden gefunden werden, die – bei Vorliegen einer Schizophrenie – sowohl Hypo- als auch Hyperkonnektivitäten in Hirnregionen enthielten, die der Wahrnehmung und Informationsverarbeitung zugeordnet werden. Diese Ergebnisse stützen die These, dass sich die Schizophrenie auf neurofunktioneller Ebene als ein Diskonnektionssyndrom präsentiert.

Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede in der Oxytocin-Plasmakonzentration zwischen beiden Gruppen. Diese Ergebnisse bergen sowohl diagnostische als auch mögliche therapeutische Konsequenzen. Es erscheint daher von großem Interesse diesen Ansatz weiter zu verfolgen und die Ergebnisse in Studien mit größerer Teilnehmerzahl zu replizieren. Erste Studien, die die Applikation von Oxytocin-Nasenspray bei Schizophreniepatienten untersuchen, konnten bereits Erfolge zeigen.

Es konnte jedoch weder ein direkter Zusammenhang der Oxytocinwerte noch der kognitiven Parameter mit den Konnektivitäten in den Ruhenetzwerken nachgewiesen werden. In Zukunft wäre es interessant nicht nur die Konnektivität über das gesamte Netzwerk zu untersuchen, sondern auch Konnektivitäten bestimmter Knotenpunkte einzeln zu quantifizieren und zu prüfen, ob sich hierfür Assoziationen zu Oxytocinwerten oder zu den Ergebnissen neuropsychologischer Testungen finden lassen. Ebenso wäre es interessant diese Studie mit Patienten vor und nach Ersttherapie mit Antipsychotika durchzuführen, um zu testen inwieweit die Ruhenetzwerke durch die Medikamente beeinflusst werden, bzw. ob ein Therapieerfolg über Veränderungen in der Konnektivität nachweisbar wäre.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass die mittels der fMRT-Messung generierten Ruhenetzwerke eine geeignete Methode darstellen, neuronale Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden auf Gruppenebene darzustellen. Die fMRT ist dabei eine nicht-invasive, in relativ kurzer Zeit ohne den Einsatz von Röntgenstrahlung oder eines aufwendigen Paradigma durchführbare Untersuchung, die auch für schwer psychisch erkrankte Patienten geeignet ist. Um das hier gezeigte Ergebnis der veränderten Ruhenetzwerke als Biomarker der Schizophrenie weiterzuverfolgen, ist es nötig Studien mit größerer Patientenzahl durchzuführen, um eine höhere statistische Signifikanz zu erhalten. Weiterhin gilt es zu prüfen, ob die Unterschiede auf Einzelpersonen-Ebene valide sind und damit als Diagnostikum für den Einzelnen einsetzbar wären.

Literaturverzeichnis

1. Kraepelin, E., *Psychiatrie*, 1893, Leipzig.
2. H.-J. Möller, A.S., M. Riedel *Schizophrene Psychosen*, in *Psychiatrie und Psychotherapie*, H.-J.L. Möller, G.; Kapfhammer, H.-P., Editor 2011, Springer: Heidelberg.
3. Camchong, J., et al., *Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2011. **37**(3)
4. Pettersson-Yeo, W., et al., *Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now?* Neuroscience and biobehavioral reviews, 2011. **35**(5)
5. Biswal, B.B., et al., *Toward discovery science of human brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010. **107**(10)
6. Häfner H, R.A., Maurer K, *Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 1991. **59**
7. Remschmidt, H.T., F, *Schizophrenie* 2004, Berlin-Heidelberg: Springer.
8. Shields, J. and Gottesman, II, *Obstetric complications and twin studies of schizophrenia: clarifications and affirmations*. Schizophr Bull, 1977. **3**(3)
9. Maier, W., et al., *[Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]*. Der Nervenarzt, 1999. **70**(11)
10. Corfas, G., K. Roy, and J.D. Buxbaum, *Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia*. Nat Neurosci, 2004. **7**(6)
11. Falkai, P., *Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie*, in *Neuropsychologie der Schizophrenie*, T.K.S. Gauggel, Editor 2008, Springer: Heidelberg.
12. Gottesman, II and T.D. Gould, *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. The American journal of psychiatry, 2003. **160**(4)
13. Dean, K., E. Bramon, and R.M. Murray, *The causes of schizophrenia: neurodevelopment and other risk factors*. Journal of psychiatric practice, 2003. **9**(6)
14. Carlsson, A. and M. Lindqvist, *Effect of chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrome in mouse brain*. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh), 1963. **20**
15. Kornhuber, J.W., M, *Aktueller Stand der biochemischen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenie*. Nervenarzt, 1994. **65**

16. Kulkarni, J., et al., *Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach*. Archives of general psychiatry, 2008. **65**(8)
17. Zubin, J., *Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia?* Schizophrenia bulletin, 1985. **11**(3)
18. Landsberg, M.W.W., M, *Neurokognitive Grundlagen von Positivsymptomatik*. Nervenheilkunde, 2008. **27**
19. Zubin, J., *Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia?* Schizophr Bull, 1985. **11**(3)
20. Andreasen, N.C., *Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability*. Arch Gen Psychiatry, 1982. **39**(7)
21. Bleuer, M., *Die Schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten* 1972, Stuttgart: Georg Thieme.
22. Maneros, A.e.a., *Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie* 1991, Berlin: Springer.
23. Moller, H.J., et al., *The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: comparison of psychopathological and psychosocial course and outcome and prediction of chronicity*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2010. **260**(5)
24. Weishaupt, D.K., Victor D und Marincek, Borut, *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 6. Auflage ed 2009, Berlin Heidelberg: Springer.
25. Schick, F., *[The bases of magnetic resonance tomography]*. Der Radiologe, 2007. **47 Suppl 1**
26. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/>. *Introduction to Imaging, FSL & FreeSurfer*.
27. Reiser, M.K., Fritz-Peter; Reichenhera, Jürgen Debus, *Radiologie. Duale Reihe*. Vol. 3. Auflage. 2011, Stuttgart: Thieme.
28. Pauling, L.C., C.D, *The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1936. **22**(4)
29. Ogawa, S.L., T.M. ; Kay, A.R. ; Tank, D.W, *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1990. **87**(24)
30. Ogawa, S., et al., *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1992. **89**(13)

31. Stöcker, T.S., N.J., *Grundlagen MR, in Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, F. Schneider, Editor 2006, Springer.
32. Norris, D.G., *Principles of magnetic resonance assessment of brain function*. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI, 2006. **23**(6)
33. Buxton, R.B., et al., *Modeling the hemodynamic response to brain activation*. NeuroImage, 2004. **23 Suppl 1**
34. Correa, N., T. Adali, and V.D. Calhoun, *Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method*. Magnetic resonance imaging, 2007. **25**(5)
35. Beckmann, C.F., et al., *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 2005. **360**(1457)
36. Wiedemeyer, C., *Anwendungsmöglichkeiten und Praktikabilität der Independent Component Analysis (ICA) in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)* 2011.
37. Biswal, B., et al., *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1995. **34**(4)
38. Raichle, M.E., et al., *A default mode of brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001. **98**(2)
39. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.u.N.D., *S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie*. 2006. **1**
40. Wright, I.C., et al., *Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 2000. **157**(1)
41. Ellison-Wright, I. and E. Bullmore, *Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2009. **108**(1-3)
42. Friston, K.J., *The disconnection hypothesis*. Schizophrenia research, 1998. **30**(2)
43. Tom, N. and S.J. Assinder, *Oxytocin in health and disease*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2010. **42**(2)
44. Feifel, D., et al., *Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients*. Biological psychiatry, 2010. **68**(7)
45. Keri, S., I. Kiss, and O. Kelemen, *Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia*. Social neuroscience, 2009. **4**(4)
46. Gimpl, G. and F. Fahrenholz, *The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation*. Physiological reviews, 2001. **81**(2)

47. Bernhard Kleine, W.G.R., *Hormone und Hormonsysteme, Lehrbuch der Endokrinologie*, 2010, Springer: Heidelberg.
48. Uvnas-Moberg, K. and M. Petersson, [*Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing*]. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 2005. **51**(1)
49. Baumgartner, T., et al., *Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans*. *Neuron*, 2008. **58**(4)
50. Domes, G., et al., *Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence*. *Biological psychiatry*, 2007. **62**(10)
51. Beckmann, H., R.E. Lang, and W.F. Gattaz, *Vasopressin--oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls*. *Psychoneuroendocrinology*, 1985. **10**(2)
52. Goldman, M., et al., *Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits*. *Schizophrenia research*, 2008. **98**(1-3)
53. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. *Schizophrenia bulletin*, 1987. **13**(2)
54. Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C. D., *Das State-Trait-Angstinventar* 1981, Weinheim: Beltz.
55. Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F., *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. 2 ed. *Testhandbuch* 1995, Bern: Huber.
56. Zimmermann, P., Fimm, B., *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*. 2.1 ed 2007, München: Psytests.
57. Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S., *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest* 2001, Göttingen: Beltz.
58. Smith, S.M., et al., *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. *NeuroImage*, 2004. **23 Suppl 1**
59. Kircher Tilo; Gauggel, S., *Neuropsychologie der Schizophrenie* 2008, Heidelberg: Springer.
60. Friston, K.J., et al., *Movement-related effects in fMRI time-series*. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 1996. **35**(3)
61. http://users.fmrib.ox.ac.uk/~stuart/thesis/chapter_6/section6_2.html.
62. Frank Schneider, G.R.F., *Funktionelle Mrt in Psychiatrie und Neurologie* 2006: Springer.
63. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/>, *Model-Free FMRI Analysis (MELODIC)*.

64. Smith, S.M. and T.E. Nichols, *Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference*. NeuroImage, 2009. **44**(1)
65. Laird, A.R., et al., *Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks*. Journal of cognitive neuroscience, 2011. **23**(12)
66. Leucht, S., et al., *What does the PANSS mean?* Schizophrenia research, 2005. **79**(2-3)
67. Warner-Schmidt, J.L. and R.S. Duman, *Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment*. Hippocampus, 2006. **16**(3)
68. Koelsch, S., et al., *A cardiac signature of emotionality*. The European journal of neuroscience, 2007. **26**(11)
69. Henseler, I., P. Falkai, and O. Gruber, *Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms*. Journal of psychiatric research, 2010. **44**(6)
70. Rotarska-Jagiela, A., et al., *Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2010. **117**(1)
71. Lynall, M.E., et al., *Functional connectivity and brain networks in schizophrenia*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 2010. **30**(28)
72. Smith, S.M., et al., *Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009. **106**(31)
73. Ffytche, D.H., et al., *The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations*. Nature neuroscience, 1998. **1**(8)
74. White, T.P., et al., *Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2010. **123**(2-3)
75. Curtis, C.E. and M. D'Esposito, *Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory*. Trends in cognitive sciences, 2003. **7**(9)
76. Ridderinkhof, K.R., et al., *The role of the medial frontal cortex in cognitive control*. Science, 2004. **306**(5695)
77. Lau, H., R.D. Rogers, and R.E. Passingham, *Dissociating response selection and conflict in the medial frontal surface*. NeuroImage, 2006. **29**(2)
78. Wolf, N.D., et al., *Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations*. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN, 2011. **36**(6)

79. Schlosser, R.G., et al., *Inefficient executive cognitive control in schizophrenia is preceded by altered functional activation during information encoding: an fMRI study*. Neuropsychologia, 2008. **46**(1)
80. Backes, V., et al., *Neural correlates of the attention network test in schizophrenia*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2011. **261 Suppl 2**
81. Kellermann, T., et al., *Latencies in BOLD response during visual attention processes*. Brain research, 2011. **1386**
82. Fioravanti, M., V. Bianchi, and M.E. Cinti, *Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence*. BMC psychiatry, 2012. **12**(1)
83. Posner, M.I. and S.E. Petersen, *The attention system of the human brain*. Annual review of neuroscience, 1990. **13**
84. Perlstein, W.M., et al., *Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 2001. **158**(7)
85. Carter, C.S., et al., *Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia*. The American journal of psychiatry, 1998. **155**(9)
86. Heinrichs, M., B. von Dawans, and G. Domes, *Oxytocin, vasopressin, and human social behavior*. Frontiers in neuroendocrinology, 2009. **30**(4)
87. Landgraf, R. and I.D. Neumann, *Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication*. Frontiers in neuroendocrinology, 2004. **25**(3-4)
88. Carter, C.S. and M. Altemus, *Integrative functions of lactational hormones in social behavior and stress management*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1997. **807**
89. Turner, R.A., et al., *Preliminary research on plasma oxytocin in normal cycling women: investigating emotion and interpersonal distress*. Psychiatry, 1999. **62**(2)
90. Ditzen, B., et al., *Effects of different kinds of couple interaction on cortisol and heart rate responses to stress in women*. Psychoneuroendocrinology, 2007. **32**(5)
91. Modahl, C., et al., *Plasma oxytocin levels in autistic children*. Biological psychiatry, 1998. **43**(4)
92. Green, L., et al., *Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms*. Biological psychiatry, 2001. **50**(8)
93. Hoge, E.A., et al., *Oxytocin levels in social anxiety disorder*. CNS neuroscience & therapeutics, 2008. **14**(3)
94. Feifel, D. and T. Reza, *Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating*. Psychopharmacology, 1999. **141**(1)
95. Sripada, C.S., et al., *Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex*. The international journal of neuropsychopharmacology

/official scientific journal of the Collegium Internationale
Neuropsychopharmacologicum, 2013. **16**(2)

96. Sofroniew, M.V., *Morphology of vasopressin and oxytocin neurones and their central and vascular projections*. Progress in brain research, 1983. **60**

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior cingulate cortex
BDI	Beck Depression Inventory
BOLD	Blood oxygen level dependent
CT	Computertomografie
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektroenzephalografie
EPI	Echoplanar Imaging
FDR	False discovery rate
FID	Free Induction Decay
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FWE	Family-wise Error
H	Wasserstoff
ICA	Independent Component Analysis
ICD-10	International Classification of Disease, 10. Revision
MELODIC	Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components
MRT	Magnetresonanztomographie
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
dl/vlPFC	dorsolateraler/ventrolateraler Prefrontalcortex
PICA	Probabilistic Independent Component Analysis
RK	Radiologische Konvention
STAI	State-/Trait Anxiety Inventory
T	Tesla

TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echo time
TFCE	Threshold-free Cluster Enhancement
TR	Time of repetition
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WST	Wortschatztest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausrichtung der Wasserstoffatome im Magnetfeld	6
Abbildung 2: Hämodynamische Antwortfunktion	9
Abbildung 3: ICA-Modell.....	11
Abbildung 4: Temporal Concatenation.....	24
Abbildung 5: Komponenten der Gruppen-ICA.....	27
Abbildung 6: Unterschiede im somatosensorischen Netzwerk	29
Abbildung 7: Unterschiede im lateralen visuellen Netzwerk.....	30
Abbildung 8: Unterschiede im exekutiven Kontrollnetzwerk	31
Abbildung 9: Unterschiede im rechts lateralen fronto-parietalen Netzwerk.....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über Alter, Verbal-IQ, Schulabschluss und Händigkeit;.....	18
Tabelle 2: Medikation der schizophrenen Patienten.....	19
Tabelle 3: Lokalisation und Größe der Cluster im somatosensorischen Netzwerk;	29
Tabelle 4: Lokalisation und Größe der Cluster im visuellen Netzwerk.....	30
Tabelle 5 Lokalisation und Größe der Cluster im exekutiven Kontrollnetzwerk.....	31
Tabelle 6: Lokalisation und Größe des Clusters im rechten fronto-parietalen Netzwerk	32
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichung der Oxytocinwerte	33
Tabelle 8: Korrelation der Oxytocin-Plasmawerte zu Netzwerkunterschieden.....	34
Tabelle 9: Symptomausprägung über die Subtypen anhand des PANSS-Tests	35
Tabelle 10: Tests zu kognitiven Fähigkeiten	36
Tabelle 11: Korrelation Netzwerkunterschiede und neuropsychologische Parameter ...	37

Danksagung

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR für die Möglichkeit meine Doktorarbeit am Institut für Klinische Radiologie durchführen zu können

Herrn PD Dr. Thomas Meindl für die Überlassung des Promotionsthemas und die gute Zusammenarbeit

Herrn Dr. Janosch Blautzik für die gute Einarbeitung und Betreuung bei der Datenerhebung und -auswertung und den geduldigen und konstruktiven Ratschlägen beim Verfassen der Arbeit

Den Mitarbeitern der psychiatrischen Klinik Nussbaumstraße, für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und der Bereitstellung der Patientendaten sowie der Oxytocin-Plasmawerte

Herrn Dominik Meißner für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und der Überlassung der neuropsychologischen Testdaten

Allen Patienten und Probanden, für ihre Bereitschaft sich für die Studie zur Verfügung zu stellen

Meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der gesamten Zeit unterstützt und motiviert haben

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Luise Steinbach, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Alteration von Ruhenetzwerken bei Schizophrenie in Korrelation zu neuropsychologischen Parametern und Plasma-Oxytocin

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin